UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

ÉCOLE DE SAGES-FEMMES DE STRASBOURG

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2013-2014

ASSISTANCE MÉDICALE A LA PROCRÉATION ET MALFORMATIONS CONGÉNITALES : EXISTE-T-IL UN LIEN ?

DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

MÉMOIRE PRÉSENTÉ ET SOUTENU

PAR

HINDERER Anne-Gaëlle

Née le 22 juillet 1990 à Mulhouse

Directeur de mémoire : **Monsieur le Professeur Bruno Langer**

REMERCIEMENTS

Merci à Monsieur le Professeur Langer d'avoir accepté de me guider et de me soutenir tout au long de la réalisation de ce mémoire. Votre disponibilité, vos conseils toujours pertinents et votre soutien m'ont été précieux.

Merci à Madame Paquet pour votre investissement dans ce travail, vos conseils et votre gentillesse.

Merci à toute l'équipe pédagogique de l'École de sages-femmes de Strasbourg ainsi qu'à toutes les sages-femmes qui ont su me transmettre leur passion pour la profession.

Merci à Madame le Dr Ohl et à Madame le Dr Laetitia Ladureau-Fritsch pour leurs réponses à mes nombreuses questions.

Merci à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Merci à mes merveilleux parents qui ont toujours su me soutenir et m'encourager.

Merci à Marine, ma petite sœur, pour ta joie de vivre.

Merci à toute ma promotion et plus particulièrement à mes plus fidèles amies pour tous ces moments exceptionnels que nous avons partagés.

Et Merci à Antoine, pour ton amour et ton réconfort qui me sont essentiels.

SOMMAIRE

LEXIQUE

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

aOR : Ajusted Odds Ratio

CECOS : Centre d'Étude et de Conservation des Œufs et du Sperme

DPI : Diagnostic Pré-Implantatoire

FIV : Fécondation In Vitro

HTA : Hypertension Artérielle

IC : Indice de confiance

ICSI : Intra Cytoplasmic Sperm Injection (en Français : Injection intracytoplasmique de spermatozoïde)

IIU : Insémination Intra-Utérine

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

IMSI : Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (en Français : Injection intracytoplasmique de spermatozoïde morphologiquement sélectionné)

IMRAD : Introduction Methods Results And Discussion

IO : Induction de l'Ovulation

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

SOPK : Syndrome des Ovaires Polykystiques

TEC : Transfert d'Embryons Congelés

TFIV : Techniques de Fécondation In Vitro (FIV, ICSI et transfert d'embryon)

INTRODUCTION

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'infertilité par l'absence de conception après au moins 12 mois de rapports sexuels sans contraception. En France, on estime la prévalence de l'infertilité à 14,1%, ce qui veut dire qu'environ un couple sur sept consultera pour des difficultés à concevoir (1,2) et un couple sur dix aura recours à des traitements (induction de l'ovulation ou techniques de procréation médicalement assistée) pour y remédier (3,4).

Suite à cette première consultation, un bilan d'infertilité est prescrit aux deux membres du couple. Ce bilan est indispensable à la fois pour la démarche étiologique et thérapeutique. À la suite de ce dernier, soit la cause est curable, soit on oriente les couples vers des techniques d'assistance médicale à la procréation (5). Le terme de « stérilité » est réservé à l'incapacité totale et définitive de concevoir. Ce diagnostic ne sera posé que devant une cause évidente et non curable d'infertilité. On estime entre 3 à 4% le nombre de couples stériles (1).

- **Causes de l'infertilité**

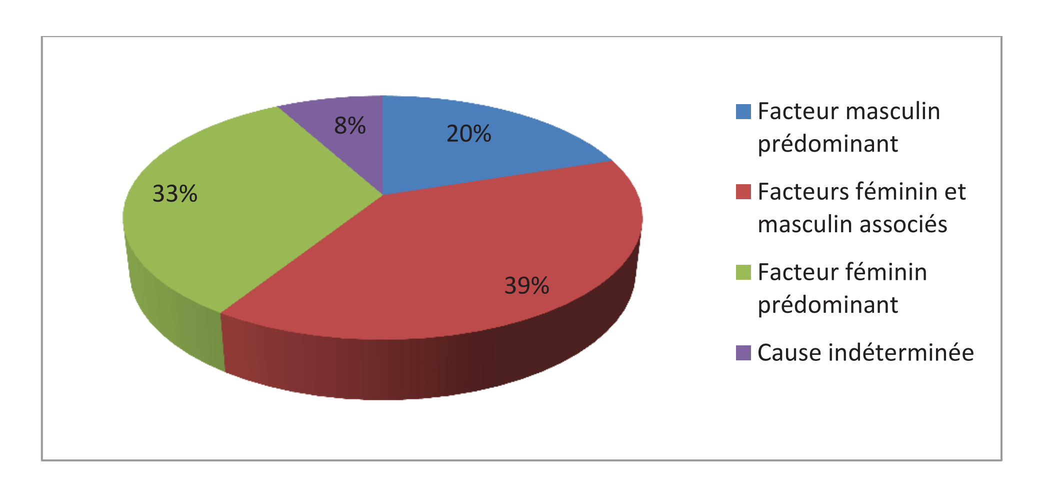


Figure 1 : Répartition des causes d'infertilité du couple (2)

Une étiologie masculine est retrouvée dans environ deux tiers des cas. Elle est soit isolée, soit associée à un facteur féminin d'infertilité et on parle alors d'infertilité mixte (1,5). Les causes d'infertilité masculine sont variées et souvent multifactorielles, se traduisant dans 61% des cas par une anomalie quantitative et/ou qualitative du sperme (1). Les causes d'infertilité féminine sont également diverses et multiples ; les principales étant les troubles de l'ovulation et les anomalies tubaires (2).

Ces dernières années, le nombre de couples consultant pour une infertilité n'a cessé d'augmenter. Certaines modifications dans la population des couples infertiles ont

été observées. Le principal phénomène est une augmentation de l'âge de la femme mais aussi de l'homme lors du désir d'enfant. L'influence négative de l'âge de la femme sur la fertilité, surtout après 35 ans, est clairement établie et connue. Chez l'homme, l'impact de l'âge sur la fertilité est moins évident que chez la femme. Quand l'âge de l'homme augmente, il y a une augmentation du délai de conception, une baisse du taux de grossesse et un risque plus élevé de fausses couches précoces. De plus, il existe une grande variation interindividuelle (6,7). La consommation tabagique, le surpoids et le diabète sont des comorbidités de plus en plus fréquentes (8). De plus, les apports énergétiques restrictifs ou excessifs ont un rôle établi dans la fonction ovulatoire. Cependant, la composition alimentaire en hydrates de carbone, acides gras, protéines, vitamines et minéraux peut aussi avoir un impact sur l'ovulation. Les facteurs nutritionnels pourraient également avoir une influence sur la maturation et la qualité ovocytaire ainsi que sur l'implantation embryonnaire (3). L'influence possible des perturbateurs endocriniens (comme par exemple le bisphénol A, certains pesticides, les phtalates, …) fait partie des nouvelles préoccupations (8).

- **Thérapeutiques de l'infertilité**

En fonction des paramètres individuels des membres du couple, une stratégie de prise en charge peut être proposée (9). A cette prise en charge pourront également être associées des recommandations comme l'arrêt de la consommation de tabac, la mise en place de mesures hygiéno-diététiques ou une augmentation de la fréquence des rapports. Un accompagnement psychologique sera également proposé (9).

Il existe trois types de traitements

- Le traitement médical : l'induction de l'ovulation (IO) ou la stimulation

ovarienne. Souvent de première intention, ce traitement consiste à stimuler l'ovulation à l'aide du citrate de clomifène, d'une pompe à LH-RH ou de gonadotrophines (9,10).

- Le traitement chirurgical : chirurgie de la reproduction.

Dans un but curatif, on peut proposer une chirurgie de l'ovulation (drilling), une adhésiolyse, une chirurgie de la trompe pathologique, une résection des cloisons

utérines, une ablation de myomes, de polypes sous muqueux ou de kystes d'endométriose (9,10).

- L'assistance médicale à la procréation (AMP) : l'insémination intra-utérine (IIU), la fécondation in vitro (FIV) et l'injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) (9). C'est la procédure à proposer lorsqu'aucune procédure n'est possible ou quand tous les traitements antérieurs envisageables ont échoué (11). Ces techniques ont beaucoup progressé ces dernières années, leur champ d'application s'est élargi (10). Le taux de succès des techniques d'AMP avoisine 25% des naissances vivantes par cycle jusqu'à l'âge féminin de 34 ans (10).

- **L'AMP**

L'AMP est une technique déjà ancienne, les premières inséminations artificielles recensées remontent au tout début du XIXème siècle. Selon l'OMS, en 2000, plus d'un million d'enfants dans le monde avaient été conçus grâce à la FIV. En France, on estime qu'environ 3% des naissances sont consécutives à une AMP (11). Aujourd'hui, il naît 5 fois plus d'enfants conçus grâce à la FIV qu'au début des années 1990 et c'est une tendance qui s'accentue encore (4).

L'AMP fait suite, en général, à un diagnostic médical indiquant que la rencontre fécondante des spermatozoïdes et de l'ovule ne peut se faire physiologiquement.

- L'IIU : il s'agit de la technique d'AMP la plus simple, la moins invasive et la moins coûteuse (10). Elle est associée ou non à une stimulation ovarienne paucifolliculaire. Elle consiste à déposer des spermatozoïdes dans la cavité utérine de la future mère juste au moment de l'ovulation en espérant que l'un de ces derniers féconde naturellement l'ovocyte.

L'IIU est indiquée dans les cas d'infertilités inexpliquées, d'infertilités masculines (anomalies spermatiques modérées), de troubles de l'éjaculation, d'infertilités cervicales, d'anomalies du tractus génital féminin empêchant la migration des spermatozoïdes, de troubles de l'ovulation, d'endométriose peu sévère et dans le cadre d'un don de sperme (4,10). Cette technique nécessite des trompes fonctionnelles et des spermatozoïdes suffisamment nombreux et mobiles (un million ou plus de spermatozoïdes mobiles après préparation) (4).

On ne proposera pas d'IIU si les chances de grossesse sont estimées trop faibles ou si le risque de grossesse multiple est trop élevé (comme une réponse multifolliculaire par exemple). On arrêtera les IIU après 3 à 4 essais infructueux bien menés (6 essais étant la limite de prise en charge par l'assurance maladie) (10,11).

- La FIV consiste à mettre en contact des spermatozoïdes et des ovules dans une boîte de culture au laboratoire pour favoriser la fécondation.

Cette technique comprend différentes étapes : la stimulation ovarienne, le prélèvement ovocytaire (par ponction échoguidée transvaginale), le recueil et la préparation des spermatozoïdes, la culture in vitro (dans un milieu de culture adapté, le tout placé dans une étuve à 37°C), le transfert d'un ou plusieurs embryons (après observation et évaluation en fonction de critères morphologiques) réalisé au 2ème, 3ème ou 5ème jour (4,11).

La FIV est indiquée en cas d'infertilité inexpliquée après échec d'IIU, d'indication masculine, d'infertilité tubaire (relative ou absolue), de troubles de l'ovulation (par exemple dans le cas d'un syndrome des ovaires polykystiques), après l'échec d'autres thérapeutiques de l'endométriose associées à des facteurs masculins, d'endométriose sévère ou encore après l'âge de 38 ans chez la femme (4,10).

Remarque : conformément au guide des bonnes pratiques et sauf situations particulières (âge plus élevé, échecs répétés, …), deux embryons au maximum sont déposés dans la cavité utérine. Dans la perspective de réduire le risque de grossesse multiple, y compris gémellaire, le transfert d'un seul embryon est souvent proposé pour les femmes jeunes lorsqu'il s'agit d'une première ou d'une deuxième tentative et si le couple accepte la congélation des éventuels embryons surnuméraires (11).

- L'ICSI consiste en l'injection d'un unique spermatozoïde, préalablement sélectionné, directement dans un ovocyte à l'aide d'une micropipette afin d'induire la fécondation. Cette technique a révolutionné les thérapeutiques proposées aux hommes infertiles par azoospermie excrétoire ou oligozoospermie sévère et par anomalies spermatiques sévères (asthénozoospermie et/ou tératozoospermie majeures) (5).

L'indication est donc l'anomalie quantitative ou qualitative du sperme (4). Il n'y a pas dans la littérature de critères absolus de choix entre FIV et ICSI en cas d'infertilité masculine. Il n'existe pas de preuve de supériorité de l'ICSI sur la FIV en cas d'infertilité non masculine (10). Les indications féminines sont donc les mêmes que celles de la FIV (SOPK, indication tubaire…). On peut également proposer l'ICSI en cas d'échec de FIV (4,10).

Remarque : l'injection intracytoplasmique de spermatozoïde morphologiquement sélectionné (IMSI) est une technique d'observation des spermatozoïdes à fort grossissement (×6 600) couplée à l'ICSI. Elle permet de choisir un spermatozoïde de forme normale, avec le moins de vacuoles possible avant l'ICSI. Cette technologie est proposée après plusieurs échecs d'ICSI et en cas de tératozoospermie. Néanmoins, lors du dernier programme hospitalier de recherche clinique, l'IMSI ne donnait finalement pas les résultats attendus (12,13).

- Cryoconservation et transfert d'embryon

On peut proposer aux couples ayant obtenu plusieurs embryons lors d'une FIV ou d'une ICSI une conservation en vue d'un transfert ultérieur de ces embryons. Aujourd'hui plus de 10% des enfants nés par AMP sont issus d'un transfert d'embryons congelés (TEC). Les chances de grossesse sont identiques entre le transfert immédiat de deux embryons et le taux cumulé de grossesse du transfert d'un seul embryon suivit d'un transfert d'embryon congelé sur un cycle suivant (4,11).

- Don de sperme, d'ovocyte ou accueil d'embryon

En France, il existe des banques de sperme : les centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme (CECOS). La loi française impose au donneur d'avoir déjà eu l'expérience d'être parent. Le don est anonyme, volontaire et gratuit. Les indications sont essentiellement les stérilités masculines mais également les pathologies héréditaires particulièrement graves pouvant être transmises par le conjoint (11).
Le don d'ovocyte : il est destiné aux couples dont la femme a une absence ou un épuisement prématuré du capital folliculaire, des anomalies ovocytaires graves, ou une atteinte d'ordre génétique. Les ovocytes sont donnés par des femmes déjà mères, de moins de 37 ans au moment du don (11).

L’accueil d’embryon concerne les couples présentant une stérilité totale mixte à la fois féminine et masculine pouvant être étendu aux échecs répétés de FIV, ou ayant des risques majeurs de transmission biparentale de maladies héréditaires sévères. Les embryons cédés sont issus d’embryons surnuméraires congelés dont les auteurs renoncent à leur projet parental (11).

- L’AMP hors infertilité

Les couples à charge virale positive concernant le VIH peuvent être pris en charge en AMP. L’objectif est d’éviter la contamination du conjoint et de l’enfant à naître. Pour cela, ils doivent répondre aux conditions légales habituelles d’accès à ces techniques. Les techniques utilises sont les mêmes, insémination, FIV et ICSI (11).
Dans le cadre du diagnostic pré-implantatoire (DPI), l’AMP peut aussi être proposée aux couples à risque de transmission de maladie génétique d’une particulière gravité et incurable au moment du diagnostic. D’un point de vue technique, on réalise une fécondation in vitro avec micro-injection de spermatozoïdes, une biopsie embryonnaire de blastomères et une analyse génétique de chaque embryon qui selon l'indication est effectuée soit par cytogénétique, soit par génétique moléculaire sur une seule cellule. Le DPI représente une alternative au diagnostic prénatal pour des patients porteurs d’anomalies chromosomiques, de maladies monogéniques, autosomiques ou liées à l’X ou encore de mitochondriopathies. Toutefois, à ce jour, seul un nombre limité de pathologies héréditaires sont prises en charge par cette technique (14,15).

Enfin l’AMP peut être proposée à titre préventif, avant des traitements potentiellement stérilisants (chimiothérapie, radiothérapie, castration) ; dans ce cadre l’autoconservation de spermatozoïdes est une pratique courante, tandis que la congélation d’ovocytes ou la cryopréservation de tissu ovarien sont à un stade avancé d’expérimentation et encore en cours d’évaluation (11).

- **Les limites de l’AMP**

L’AMP n’est pas prise en charge par la caisse d’assurance maladie en cas de dépassement de la limite d’âge (43 ans pour les femmes) ou lorsque le nombre maximal de tentatives est dépassé (6 inséminations, 4 FIV) (10,16,17).

On estime qu'une IIU coûte environ 600 euros, et une FIV coute entre 3000 et 4000 euros d'après la nomenclature en vigueur.

- **Les complications de l'AMP**

L'AMP comporte quelques risques :

- Les risques médicaux féminins

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne, complications de la ponction, risque carcinologique (11).

- Le risque obstétrical

Les complications obstétricales des grossesses obtenues après une AMP correspondent à celles observées lors des grossesses spontanées. Néanmoins, des défauts de qualité placentaire peuvent s'observer occasionnellement et s'associer à un risque augmenté de métrorragies du premier trimestre, d'hypertension gravidique et d'éclampsie. Ce risque serait accentué par l'âge maternel, le degré d'insuffisance ovarienne et dans le cas de grossesse obtenue par don d'ovocytes (pour des raisons immunitaires) mais serait compensé par un meilleur suivi et un meilleur niveau socio-économique de ces patientes (11).

- Risques fœtaux et pédiatriques

Hypotrophie et prématurité : il s'agit essentiellement d'hypotrophies et de prématurités liées aux grossesses multiples. Pour en diminuer la fréquence, une politique rigoureuse de limitation du nombre d'embryons transférés est indispensable (11). Par ailleurs, une légère augmentation du nombre d'enfants hypotrophes pourrait être expliquée, premièrement, par un âge moyen des parturientes infertiles plus élevé que celui de la population générale et deuxièmement, par la possibilité d'une moins bonne qualité de placentation après une culture embryonnaire in vitro (11).

Malformations congénitales : dans le magazine *Parents* publié en mai 2012, un article relatait le fait que l'AMP soit associée à un taux plus élevé de malformations. Des articles similaires ont été publiés dans d'autres journaux « grand public » (dans les magazines *Elle* ou *Enfant*) et sites internet divers (sante.lefigaro.fr et terrafemina.com). Ces articles sont basés sur une publication du New England

Journal of Medicine (18). On peut s'interroger sur la véracité de cette information. En faisant une recherche bibliographique, on trouve de nombreux travaux sur ce thème. D'après certains auteurs, il y a un lien entre l'AMP et les malformations congénitales, pour d'autres auteurs ce lien semble moins évident. Au vu de certaines publications, ce lien dépendrait des techniques et serait d'avantage vérifié en cas d'ICSI. Pour certains, l'élévation du taux de malformation serait liée au fort taux de grossesses gémellaires, pour d'autres ce facteur serait lié au terrain d'infertilité des parents, à l'âge parental…

Ainsi nous allons tenter d'apporter une réponse à cette question ; existe-t-il un lien entre l'AMP et la survenue de malformations fœtales ? L'objet de notre travail se basera sur une lecture critique détaillée de 4 articles, puis sur une discussion à partir de l'ensemble des données actuelles de la littérature scientifique.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I. Méthodes

La rédaction de notre mémoire est basée sur une revue de la littérature scientifique internationale. Pour ce faire, nous avons interrogé les bases de données suivantes :

- Science direct,
- PubMed,
- EMC.

Les mots clés que nous avons utilisés sont les suivants : « PMA », « AMP », « ART », « FIV », « IVF », « ICSI », « Malformation », « Malformation congénitale », « Congenital abnormality », « Birth defect », « Congenital defect ».

L'opérateur logique utilisé pour faire le lien entre les différents mots clés étaient AND ou ET. Les combinaisons les plus utilisées étaient les suivantes :

- PMA et Malformation (Science direct : 587 résultats ; EMC : 5473 résultats)
- IVF and ICSI and Birth defect (Science direct : 1 818 résultats)
- ART and Malformation (PubMed : 1095 résultats)
- ART and Birth defect (PubMed : 1064 résultats ; Science direct : 12 085 résultats)

Nous avons d'emblée éliminé les articles détaillant des complications générales dues à l'AMP comme les complications maternelles (diabète, HTA, mode d'accouchement) ou fœtales (hypotrophie, prématurité…).

Pour la partie « résultats », nous avons éliminé les articles spécifiques à un seul type de malformation congénitale. Pour affiner notre recherche, nous nous sommes limités aux articles publiés à partir de l'année 2005. Nous n'avons choisi que des articles écrits en anglais ou en français. Nous avons aussi tenu compte de l'intérêt des informations contenues dans le titre et le résumé, de la méthodologie des articles (structure IMRAD, critères d'inclusion et d'exclusion), de la renommée de la revue de publication et de l'intérêt des résultats obtenus.

Pour les quatre articles sélectionnés et résumés, nous avons veillé à ce qu'ils se basent sur un échantillon suffisamment important pour que la puissance de l'étude soit correcte, et que leur méthode d'évaluation soit fiable.

La méthodologie utilisée pour analyser les articles repose sur une grille de lecture disponible sur le site de la Faculté de médecine de Strasbourg, mise à jour en septembre 2011 (19). Nous avons également utilisé la grille CONSORT (19,20) et la grille du guide méthodologique d'élaboration du mémoire de l'École de sages-femmes de Strasbourg (21).

Pour élaborer notre discussion, nous nous sommes référés aux articles que nous n'avions pas retenus pour notre partie « Résultats » ainsi qu'aux références bibliographiques des publications que nous avons lues.

La bibliographie a été élaborée à l'aide du logiciel Zotero.

II. Articles sélectionnés

Nous avons retenu quatre articles qui nous ont semblé pouvoir répondre à notre problématique en raison de la pertinence des études réalisées et l'intérêt qu'ils pouvaient apporter à notre travail.

1. El-Chaar D, Yang Q, Gao J, Bottomley J, Leader A, Wen SW, et al. Risk of birth defects increased in pregnancies conceived by assisted human reproduction. Fertil Steril. 2009;92:1557‑61.

Il s'agit d'une étude de cohorte canadienne qui évalue le risque de malformations congénitales chez des nouveau-nés conçus grâce à l'AMP et ses trois variantes, l'IO, l'IIU et la FIV.

2. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Correa A, Hobbs CA, Rasmussen SA. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. Hum Reprod. 2009;24:360‑6.

Cette étude américaine de type cas-témoins a pour objectif d'évaluer l'association possible entre l'AMP (ici FIV, ICSI) et les malformations congénitales.

3. Sagot P, Bechoua S, Ferdynus C, Facy A, Flamm X, Gouyon JB, et al. Similarly increased congenital anomaly rates after intrauterine insemination and IVF technologies: a retrospective cohort study. Hum Reprod. 2012;27:902‑9.

Il s'agit d'une étude de cohorte française qui évalue la fréquence de malformations congénitales après une conception grâce à l'IIU et les techniques de FIV (FIV, ICSI et TEC).

4. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H, et al. Reproductive Technologies and the Risk of Birth Defects. N Engl J Med. 2012;366:1803‑13.

Cette étude de cohorte australienne étudie le risque de malformations après une AMP (IIU, FIV et ICSI).

RÉSULTATS

I. El-Chaar D, Yang Q, Gao J, Bottomley J, Leader A, Wen SW, et al. **Risk of birth defects increased in pregnancies conceived by assisted human reproduction.** Fertil Steril. 2009;92:1557-61 (22)

1. Présentation et objectifs de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective canadienne, publiée dans « Fertility and Sterility ». L'objectif de l'étude était d'évaluer le risque de malformations congénitales chez le nouveau-né dans une grande population canadienne après une conception grâce à une AMP selon trois variantes : l'Induction de l'Ovulation (OI), l'Insémination Intra-Utérine (IIU) et la Fécondation In Vitro (FIV).

2. Matériels et méthodes

Cette étude s'est basée sur la base de données périnatales « Niday » de l'Ontario en 2005, qui inclut plus de 95% de naissances répertoriées dans 82 sites (hôpitaux et « midwifery groups ») participants. La base de données inclut des informations diverses (nombre de naissances, facteurs maternels et prénataux, facteurs de sécurité sociale, interventions intrapartum, résultats des naissances et santé infantile).

Tous les accouchements (pour lesquels le mode de conception était précisé) ont été identifiés comme la population d'étude de la base de données périnatales « Niday » de 2005. Les sujets ont alors été alors subdivisés dans des sous-groupes différents selon l'utilisation d'AMP. Le groupe exposé était le groupe ayant eu recours à l'AMP, qui incluait IO, l'IIU et la IVF/ICSI (sous-groupes). Le groupe non exposé était représenté par le reste de la population (grossesses spontanées). La fréquence globale d'anomalies de naissance (y compris des malformations cardiovasculaires, gastro-intestinales, musculo-squelettiques, neurales ou faciales) a été comparée pour les différents groupes et sous-groupes.

3. Résultats

Le travail a porté sur 1399 patients qui ont bénéficié d'AMP et 60 170 contrôles. Les patients ont été divisés dans les sous-groupes de 298 IO, 173 IIU et 319 FIV. (Figure 2)

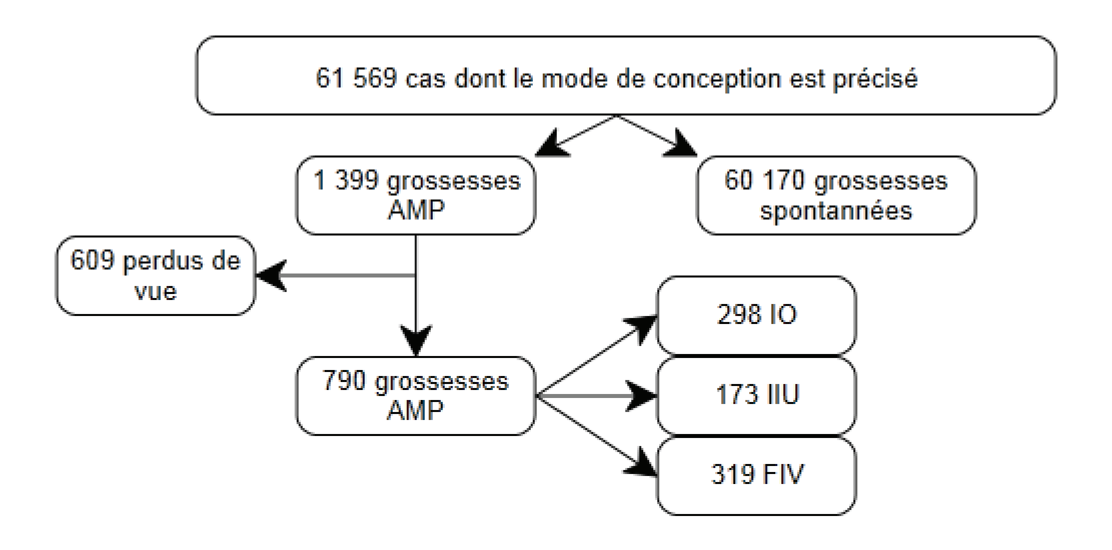


Figure 2 : Effectif de l'étude

Pour un total de 790 enfants conçus par AMP, 2,91% ont été diagnostiqués avec une malformation majeure dans la période prénatale ou peu de temps après la naissance. En comparaison, une fréquence de malformations congénitales majeures de 1,86% a été trouvée dans le groupe témoin de 43 462 singletons conçus spontanément (aOR :1,55 ; IC 95 1,01-2,38 ; tableau I).

Tableau I : Risque des différents types de malformations parmi les grossesses conçues par AMP

Caractéristiques	AMP, % (n=790)	Non-AMP, % (n=43 462)	OR brut (95% CI) *	OR ajusté (95% CI) °
Toutes les anomalies	2,91	1,86	**1,58 (1,04–2,41)**	**1,55 (1,01–2,38)**
Cardiovasculaire	1,01	0,38	**2,68 (1,32–5,48)**	**2,30 (1,11–4,77)**
Gastro-intestinale	0,63	0,06	**11,07 (4,23–28,98)**	**9,85 (3,44–28,44)**
Musculo-squelettique	0,27	0,38	1,41 (0,45–4,45)	1,54 (0,48–4,94)
Défaut du tube neural	0	0,02	—	—
Faciale	0	0,09	—	—

* : OR et IC calculés avec les bébés non-AMP comme témoins
° : OR et IC ajustés avec l'âge maternel, la consommation de tabac, le sexe de l'enfant et la parité

Comparée avec des enfants conçus naturellement, une proportion significativement plus importante d'enfants issus d'AMP avait des malformations gastro-intestinales, cardiovasculaires et musculo-squelettiques (Tableau I). Il n'y avait aucune augmentation des malformations du tube neural ou des malformations faciales.

Les auteurs ont exploré chaque technique d'AMP indépendamment et ont constaté que la fréquence de malformations congénitales parmi les 298 enfants conçus par IO est de 2,35% (Tableau II). Parmi les 173 enfants conçus par IIU, la fréquence de malformations est de 2,89% et parmi les 319 enfants conçus par FIV la fréquence est de 3,45%, soit la plus haute.

Tableau II : Malformations congénitales chez des enfants conçus avec IO, IIU, FIV ou grossesses spontanées

Caractéristiques	Induction de l'ovulation % (n = 298)	IIU, % (n = 173)	FIV,% (n = 319)	Grossesses spontanées % (n =43462)
Cardiovasculaire *	0	1,73	1,57	0,38
Défaut du tube neural	0	0	0	0,02
Gastro-intestinale *	0	1,73	0,63	0,06
Musculo-squelettique	0	0	0,94	0,27
Faciale	0	0	0	0,09
Autres	2,35	0,58	2,19	1,18
Toutes les malformations	2,35	2,89	3,45	1,86

* P<0,01

4. <u>Discussion et conclusion des auteurs</u>

Par leur étude, les auteurs ont constaté que des enfants conçus avec des techniques d'AMP avaient une probabilité plus élevée de présenter une malformation dans le peripartum que des enfants conçus naturellement. Ce risque est plus élevé dans le groupe d'enfants conçus par IIU ou FIV par rapport à l'IO. Les auteurs ont observé une corrélation entre le degré interventionniste de la technique et les malformations ; cependant ceci n'était pas statistiquement significatif. Ils ont également constaté que les malformations gastro-intestinales, cardiovasculaires et musculo-squelettiques étaient les plus fréquentes chez les enfants conçus par AMP.

Ces résultats selon le type d'AMP et les différents types de défauts à la naissance doivent être interprétés avec prudence. Des recherches plus approfondies sont nécessaires pour clarifier chaque contribution individuelle.

5. Analyse critique de l'article

5.1. Critique des auteurs

- Points positifs de l'étude

Leur étude est une des rares études à avoir été conduite en Amérique du Nord et ils ont inclus des enfants conçus par différentes techniques d'AMP, ce qui n'avait pas été l'objectif de la plupart des études précédentes. Cette étude porte sur un nombre important de patientes et les auteurs ont utilisé la même source de données pour les différents groupes et sous-groupes. La définition des malformations congénitales était aussi la même pour tous les groupes dans l'étude.

- Points négatifs de l'étude

Les auteurs n'ont pas séparé la FIV de la FIV/ICSI à cause des limitations de la base de données ; ils justifient ce choix par le fait que la plupart des études précédentes comparant le risque de malformations congénitales après une FIV ou une ICSI n'ont trouvé aucune différence. De plus, avec la division de techniques d'AMP en 3 sous-groupes, la taille de l'échantillon est diminuée et par conséquent la puissance devient insuffisante.

Par ailleurs, les auteurs n'ont pas différencié les grossesses simples des grossesses multiples sachant que les grossesses multiples (surtout les monozygotes, mais qui sont plus rares en AMP) sont plus à risque de malformations congénitales.

Les auteurs n'ont pas pris en compte l'ingestion d'alcool ou de médicaments dans l'analyse multivariée et ont considéré que les femmes bénéficiant d'AMP seraient moins exposées à ces facteurs compte tenu de leur statut socio-économique plus élevé. Ces facteurs pourraient amener à une sous-estimation du risque de malformations congénitales, cette possibilité étant avancée par les auteurs.

Ils signalent également qu'en utilisant une base de données administratives pour produire des données épidémiologiques, il peut y avoir des erreurs administratives comme des données incomplètes minimisant ou entraînant des erreurs de codage et des éventuels non-divulgations d'informations par les patients ou un manque d'informations. Par exemple, le taux de grossesses multiples dans le groupe de

conception naturelle est très élevé (2,84%), on pourrait donc imaginer dans ce cas une non-divulgation d'un éventuel recours à l'AMP.

Les auteurs soulèvent également un biais d'évaluation qui peut exister si les enfants AMP sont suivis plus soigneusement et sont plus étroitement examinés que les enfants conçus naturellement.

Par ailleurs, ils n'abordent pas le rôle de l'hypofertilité (par ces causes, l'âge avancé des parents, l'utilisation de médicaments pour induire l'ovulation ou maintenir la phase lutéale) dans le groupe exposé à l'AMP, ce qui est un biais d'évaluation.

5.2. Critique personnelle

- Points positifs de l'étude

Généralités : l'article est publié dans le journal « Fertility and Sterility » qui est une bonne revue comme en témoigne son Impact Factor de 4,174. Les auteurs ne semblent pas avoir publié sur le sujet précédemment. Concernant le titre, le résultat principal y est déjà annoncé mais il invite à la lecture de l'article pour en savoir plus. La structure IMRAD est respectée. Le résumé est très concis et présente tous les chiffres nécessaires pour une compréhension claire des résultats. L'introduction, comme toute bonne introduction, rappelle le contexte scientifique. L'objectif de l'étude est bien défini. Le comité d'éthique « Ottawa Hospital Research Ethics Board » a approuvé l'étude.

Type d'étude : il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective multicentrique. Ce type d'étude est applicable à la question, car une analyse statistique de données existantes (sans nouveau recueil de données) permet l'obtention de résultats de manière rapide.

Facteurs étudiés : l'exposition qui différenciait les deux groupes étudiés est le recours à l'AMP qui a inclus l'IO, l'IIU et la FIV/ICSI en se basant sur les données de la base de données périnatales « Niday » de 2005. L'information, pour le groupe exposé (enfants issus de grossesses après AMP) et le groupe non exposé (enfants issus de grossesses spontanées), est tirée de la même base de données ce qui écarte un risque d'erreur de mesure.

Critères de jugements : le critère principal de jugement est le diagnostic d'une malformation congénitale dans la période du peripartum (diagnostiquée pendant la grossesse ou peu de temps après la naissance) en discriminant les malformations cardiovasculaires, gastro-intestinales, musculo-squelettiques, du tube neural ou faciales. La mesure de ce critère de jugement a été permise par l'analyse de la base de données périnatales faisant partie du système de surveillance périnatale qui inclut plus de 95% des naissances en Ontario. Ce pourcentage précise le caractère exhaustif de la population incluse. En plus du caractère uniforme de la définition des malformations congénitales, les auteurs incluent la grande majorité des malformations décelables à la naissance.

Facteurs de confusion potentiels et biais : chaque site a reçu une formation pour gérer l'entrée de données du système. Les données pouvaient être ajoutées soit directement dans la base de données, soit en les téléchargeant à partir de leurs propres bases de données. Il y a eu un contrôle par un analyste de la qualité des données et un manuel d'utilisateur a été préparé pour assurer la cohérence des définitions pour chaque variable.

Résultats : les tests statistiques sont adaptés. La majoration du risque de malformations congénitales a été exprimée par l'odds ratio avec des intervalles de confiance à 95%. Les auteurs ont utilisé un logiciel d'analyse statistique reconnu, le Système d'Analyse Statistique, version 9.1. (SAS Institute Inc., Cary, NC). Les différents résultats chiffrés sont indiqués dans des tableaux. Les résultats pour les différents sous-groupes par types d'AMP sont indiqués en pourcentage d'enfants malformés sans calcul de l'odds ratio car non interprétables au vu des faibles effectifs de chaque sous-groupe. Ces résultats sont en cohérence avec de précédentes études.

Discussion et conclusion des auteurs : l'analyse critique que les auteurs font de leur étude est correcte.

- Points négatifs de l'étude

Type d'étude : le caractère rétrospectif de l'étude est une source de biais.

Facteurs étudiés : l'information, pour les groupes exposés et non exposés, est tirée de la même base de données, ce qui écarte un risque d'erreur de mesure de l'exposition mais pose le problème d'éventuelles erreurs de codage informatique.

Critères de jugement : la période d'étude des malformations des enfants est la période du peripartum or cette courte période de diagnostic peut induire une sous-estimation des malformations au vu des diagnostics parfois tardifs de celles-ci. Les auteurs se justifient en citant une étude qui a suivi les enfants sur une période d'un an et où les 2/3 des malformations majeures sont découvertes dans la première semaine de vie. Cependant ceci laisse une part importante de malformations potentiellement non découvertes.

Population source et sujets étudiés : les critères précis d'inclusion ne sont pas décrits, ce qui constitue une fragilité. L'étude se base sur un recueil de données de l'année 2005 sans préciser les dates exactes d'inclusion. Il semblerait que toutes les grossesses disponibles dans cette base de données aient été prises en compte dans l'étude. Nous n'avons pas connaissance d'éventuelles exclusions concernant par exemple des pathologies chroniques chez les mères pouvant augmenter le taux de malformations congénitales (comme le diabète par exemple). De plus, l'étude est limitée à une seule province.

Pour ce qui est de l'effectif, 61 569 accouchements ont étés enregistrés en 2005, avec 1 399 conçus par AMP et 60 170 contrôles. Pour les sous-groupes, il y a eu des perdus de vue suite à des données manquantes aboutissant à un effectif analysable de 298 OI, 173 IUI et 319 FIV ce qui fait un effectif de 609 enfants qui n'ont pas été pris en compte (soit 43,5% de l'effectif de ce groupe non étudié par manque d'information). De plus, la taille nécessaire de la population étudiée n'a pas été évaluée au début de l'étude.

Facteurs de confusion potentiels et biais : les groupes créés en fonction de l'exposition n'étaient pas homogènes notamment par le fait que les mères du groupe AMP étaient plus âgées, plutôt primipares et étaient moins consommatrices de tabac. Ces différences notables entre les deux groupes peuvent poser des questions sur leur comparabilité. Ce biais de sélection est contrôlé par l'utilisation de variables indépendantes dans les modèles de régression : âge maternel (< ou = 19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, > ou = 40 ans), parité (nulliparité et multiparité), consommation de

tabac (oui ou non) et sexe de bébé (masculin ou féminin). Les auteurs précisent par ailleurs que les données démographiques et les caractéristiques des groupes sont restées semblables (données non montrées).

Par ailleurs, dans un des tableaux, les auteurs utilisent un groupe contrôle (grossesses spontanées) de 43 462 cas et non de 60 170 sans donner d'explication.

En conclusion, malgré quelques biais (validité interne), les résultats sont concordants avec les autres connaissances sur le sujet (cohérence externe). Ces résultats peuvent être extrapolés avec modération à la pratique (applicabilité).

II. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Correa A, Hobbs CA, Rasmussen SA. **Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States.** Hum Reprod. 2009;24:360‑6 (23)

1. Présentation et objectifs de l'étude

Il s'agit d'une étude américaine de type cas-témoins multicentrique rétrospective publiée en 2009 dans le journal « Human Reproduction ». Cette étude a pour objectif d'évaluer l'association possible entre l'AMP et les malformations congénitales.

2. Matériels et méthodes

- La conception de l'étude et l'échantillon

Le « National Birth Defects Prevention Study » (NBDPS) est un système de surveillance multicentrique qui a pour but d'examiner des facteurs de risques environnementaux et génétiques pour plus de 30 malformations congénitales choisies. Les informations sont issues d'archives d'hôpitaux, sans informations antérieures sur la méthode de conception. Pour cette analyse, les enfants cas et témoins ont été limités à ceux nés entre le 1er octobre 1997 et le 31 décembre 2003.

- Mesure d'exposition

L'entretien téléphonique du NBDPS inclut des questions détaillées à la recherche d'une vaste gamme d'expositions ayant pu avoir lieu avant et pendant la grossesse.

Pour cette analyse, l'exposition principale recherchée était le recours à l'AMP défini comme l'utilisation d'un traitement pour concevoir la grossesse dans laquelle tant le sperme que l'ovule ou les embryons ont été médicalement manipulés (FIV, ICSI, transfert intratubaire de zygote ou le transfert intratubaire de gamètes). On a considéré les mères de cas et de contrôles comme non exposées si elles ont répondu "non" à cette question de sélection.

Les enfants cas peuvent être des enfants vivants, des mort-nés ou des interruptions de grossesse, pour lesquels une ou des malformations congénitales ont été identifiées jusqu'à 1, 2, 3 ou 6 ans après la naissance en fonction du centre. Les enfants cas décédés après la naissance peuvent être inclus dans l'étude. Un

généticien a revu les dossiers médicaux, dans chaque centre d'étude, pour s'assurer que les enfants respectent la définition de cas et ainsi exclure les anomalies ayant une origine génétique ou chromosomique possible. Les malformations congénitales pouvant être secondaires à une autre malformation ont été exclues (par exemple la fente labiale chez un nouveau-né avec une holoprosencéphalie). Concernant les naissances multiples où les deux nouveau-nés avaient des malformations congénitales, seul le premier enfant a été inclus. Pour les hypospadias, seulement les enfants avec un hypospadias de second ou de troisième degré ont été inclus dans l'étude.

Les enfants témoins nés vivants sans malformation congénitale majeure ont été choisis de manière aléatoire à partir de la même population source que les enfants cas, soit à partir d'actes de naissance ou d'archives d'hôpitaux.
Les enfants témoins décédés après la naissance ont été inclus dans l'étude.

Une autre analyse de sous-groupe a exclu les enfants cas et contrôles qui avaient une histoire familiale de malformation spécifique chez un parent au premier degré. Seulement un enfant cas ou un enfant contrôle était éligible dans chaque famille. Les enfants cas et témoins dont les mères ont rapporté un diabète de type 1 ou 2 préexistant à la grossesse ont été exclus de cette analyse à cause de l'association forte entre le diabète et les malformations congénitales.

- Analyse statistique

Toutes les analyses étaient classées en naissance de singletons et multiples. Dans leur étude, les auteurs ont pris en considération l'âge maternel, ainsi que l'ethnie maternelle, le centre d'étude, la parité, l'antécédent de fausse couche, l'enseignement, l'indice de masse corporelle (IMC), le revenu familial, la consommation de tabac ou d'alcool et l'utilisation d'acide folique ou de suppléments multivitaminiques. La sélection manuelle rétrospective a été utilisée pour créer des modèles d'analyses. Des analyses en sous-groupes ont été réalisées pour les enfants avec une malformation unique ou multiple.

3. Résultats

Les entretiens téléphoniques ont été conduits avec les mères de 5008 enfants contrôles et de 13586 enfants cas. Les mères pour lesquelles les données sur le traitement de l'infertilité manquaient ainsi que les mères qui ont utilisé d'autres traitements de l'infertilité (hors AMP) ont été exclues.

L'étude s'est limitée aux 25 catégories de malformations qui concernaient au moins trois singletons exposés ou des enfants cas issus de grossesses multiples. Au final l'effectif était de 9584 mères de cas et de 4792 mères de contrôle.

L'utilisation d'AMP a été rapportée par 51 mères témoins (1,1%) et par 230 mères de cas (2,4%). Vingt et une mères ont rapporté le recours à l'ICSI (16 mères de cas et 5 mères de témoins), 36 mères (27 cas et 9 mères de témoins) ont rapporté avoir eu recours à un ovocyte, du sperme ou un embryon de donneur dans le cadre de l'AMP et 45 mères de cas et 10 mères de témoins ont rapporté l'utilisation d'ovocyte, de sperme ou d'embryon congelés. Les enfants témoins conçus grâce à l'AMP diffèrent des enfants témoins conçus spontanément pour un certain nombre de facteurs : les naissances multiples, l'âge maternel, l'appartenance ethnique, la parité, l'éducation, le revenu familial et la consommation maternelle de tabac.

Dans une analyse non ajustée pour des singletons exposés à l'AMP, les auteurs ont observé une augmentation significative des fréquences de malformations de septation cardiaque, d'atrésies de l'œsophage, d'atrésies ano-rectales et des hypospadias. Parmi des naissances multiples, ils n'ont pas observé d'élévation significative des ORs.

Après avoir ajusté les résultats à l'âge maternel, au centre d'AMP, à la parité, au revenu familial et à la prématurité (pour les malformations septales du cœur seulement), les auteurs ont observé des associations significatives parmi des singletons pour le groupe de malformations septales du cœur (aOR : 2,1 ; IC 95% 1,1-4,0), fente labiale avec/sans fente palatine (aOR : 2,4 ; IC 95% 1,2-5,1), atrésie de l'œsophage (aOR : 4,5 ; 95% IC 1,9-10,5) et atrésie ano-rectale (aOR 3,7, 95% IC 1,5-9,1) et un aOR élevé pour l' hypospadias (2,1 ; IC 95% 0,9-5,2) (tableau III). Les auteurs n'ont pas observé d'association statistiquement significative parmi les

naissances multiples. Pour les communications inter-atriales et interventriculaires, l'OR change considérablement après l'ajustement des facteurs de confusion.

Tableau III : Odds ratios ajustés pour l'association entre l'AMP et les malformations congénitales pour les grossesses uniques et multiples.

	Singletons[a] **aOR (IC 95%)**	**Jumeaux ou plus [b]** **aOR (IC 95%)**
Absence d'auricule / Petit auricule		4,0 (0,7–21,8)
Malformations conotroncales	1,4 (0,6–3,2)	0,8 (0,3–2,6)
Tétralogie de Fallot	1,6 (0,6–4,3)	
Malformations septales du cœur [c]	**2,1 (1,1–4,0)**	1,3 (0,6–2,8)
Communication interventriculaire périmembraneuse [c]	1,4 (0,6–3,3)	1,1 (0,4–2,8)
Communication inter-atriale secondaire ou non spécifiée[c]	**3,0 (1,5–6,1)**	1,7 (0,7–3,9)
Communication inter-atriale et interventriculaire [c]	**2,8 (1,2–7,0)**	1,3 (0,3–5,4)
Défaut d'éjection du cœur droit		1,0 (0,4–2,9)
Sténose de la valve pulmonaire		1,0 (0,3–3,1)
Défaut d'éjection du cœur gauche		1,0 (0,4–2,7)
Coarctation de l'aorte		1,1 (0,4–3,6)
Fente labiale avec ou sans fente palatine	**2,4 (1,2–5,1)**	1,3 (0,5–3,4)
Fente palatine	**2,2 (1,0–5,1)**	1,4 (0,4–4,8)
Atrésie de l'oesophage	**4,5 (1,9–10,5)**	2,2 (0,7–7,3)
Atrésie ano-rectale	**3,7 (1,5–9,1)**	1,5 (0,4–5,2)
Hypospadias, 2ème ou 3ème degré	2,1 (0,9–5,2)	2,1 (0,7–6,4)
Craniosténose		2,3 (0,6–9,3)

[a] : Ajusté pour l'âge maternel, le centre d'étude (Massachusetts ou autre), le revenu familial et la parité.
[b] : Ajusté pour l'âge maternel, le revenu familial, la consommation d'acide folique, la parité, et la consommation périconceptionnelle d'alcool.
[c] : également ajusté pour les naissances prématurées.

On n'explique pas complètement la différence en tenant compte de la prématurité ; quand on n'ajuste pas la prématurité l'OR est de 3,4 (1,4-8,1), comparé à 2,8 si la prématurité était incluse. En limitant l'analyse aux enfants nés à terme, l'OR (2,6) n'est plus significativement différent (P = 0,10) en raison du fait du faible nombre de cas.

Les sous-analyses excluant les participants avec des antécédents familiaux des malformations étudiées (données non communiquées) ont abouti à des ORs très semblables à ceux du tableau III. Les analyses séparées des malformations isolées

et multiples ont été limitées par de petits effectifs pour quelques malformations. Les malformations (isolées et multiples) pour lesquelles il y avait des effectifs suffisants parmi les naissances de singletons sont les malformations septales du cœur et l'atrésie de l'œsophage. Pour les malformations cardiaques, les auteurs ont observé des ORs plus élevés pour les enfants avec des malformations multiples. Pour des enfants singletons avec une atrésie de l'œsophage, les ORs pour des malformations isolées et multiples étaient semblables (5,1 et 4,3 respectivement).

Des généticiens cliniciens ont identifié 1 296 cas de malformations majeures multiples. Parmi les cas de malformations, 2,9% ont été conçus via l'AMP (comparés aux 2,3% de cas avec une malformation isolée conçus via l'AMP). Quand les auteurs ont regardé les échantillons parmi les enfants avec des malformations multiples, ils ont constaté que deux phénotypes ont été relativement communs parmi des enfants conçus par AMP, l'association VACTERL (malformations vertébrales, atrésies anales, malformations cardiaques, fistules trachéo-œsophagiennes, malformations rénales et malformations de membre) et le spectre occulo-auriculo-vertébral.

En excluant des grossesses conçues après l'utilisation d'ovocytes, de sperme ou d'embryons de donneurs, les ORs ont augmenté d'environ 0,5 mais les IC sont restés semblables. La plus grande différence notée était pour l'hypospadias parmi des naissances de singletons ; les auteurs ont observé un OR significatif (accru de 2,1 à 3,3, IC 95% 1,1-9,8). Pour l'atrésie de l'œsophage parmi les naissances de singletons, l'OR a augmenté de 4,5 à 5,5 (IC 95% 2,2-13,7).

4. <u>Discussion et conclusion des auteurs</u>

Dans cette étude, l'AMP a été significativement associée à une élévation de l'apparition d'anomalies de septation cardiaque, de fente labiale avec ou sans fente palatine, d'atrésie de l'œsophage et d'atrésie ano-rectale parmi des naissances de singletons. À cause du petit nombre d'enfants issus de grossesses multiples avec des malformations congénitales, il n'était pas possible d'évaluer de façon fiable l'association entre la grossesse multiple et les malformations congénitales après l'AMP.

Le mécanisme biologique sous-jacent par lequel l'AMP pourrait mener à des malformations congénitales est peu clair. Les auteurs précisent que ces découvertes

pourraient avoir été causées par l'infertilité sous-jacente ou par le petit nombre de cas. Jusqu'à ce que de nouvelles études ne corroborent ces découvertes ou les clarifient, l'application pratique de ces résultats est limitée.

5. Analyse critique de l'article

5.1. Critique des auteurs

- Points positifs de l'étude

Ces résultats ont été basés sur des données d'une étude de cas-témoins de plus de 30 malformations congénitales, pour lesquelles les informations sur des éventuelles expositions maternelles multiples ont été vérifiées pendant un entretien téléphonique maternel. Les enfants cas ont été sélectionnés grâce à l'existence des systèmes de surveillance de la population qui devraient limiter le biais d'évaluation lié au traitement de l'infertilité.

L'hétérogénéité étiologique parmi le groupe de cas a été réduite grâce à un examen prudent effectué par un généticien clinicien. Des informations cliniques de chaque enfant et l'utilisation des définitions standardisées ont exclu les anomalies génétiques et chromosomiques.

L'approche multicentrique, combinant des données de 10 centres à travers les USA, a amélioré la capacité à évaluer l'association possible entre l'AMP et un certain nombre de malformations spécifiques, qui individuellement sont des évènements peu fréquents, arrivant tout au plus pour une naissance sur 700. De plus, les auteurs ont pu ajuster leurs analyses pour plusieurs facteurs de confusion potentiels.

Les résultats des auteurs sont en accord avec les résultats d'autres publications publiées précédemment, notamment en ce qui concerne les malformations septales du cœur, les fentes palatines, l'atrésie de l'œsophage, l'atrésie anale et l'hypospadias.

- Points négatifs de l'étude

Parmi les deux limitations que soulèvent les auteurs, il y a la difficulté de distinguer les effets de l'hypofertilité sous-jacente. Dans cette étude, les auteurs n'ont pas demandé aux femmes la durée nécessaire avant la conception, ni le diagnostic

d'infertilité. Les résultats n'ont pas pu être adaptés à ces facteurs. Il y a également la possibilité d'un éventuel mauvais classement de l'exposition ; l'exposition à l'AMP, l'évaluation de cette dernière n'étant basée que sur le rapport maternel et non validée par un examen du dossier médical.

De plus, il y a aussi la préoccupation d'un biais potentiel d'évaluation : des enfants nés après l'AMP peuvent être surveillés plus intensément. Ceci est moins un problème dans les études cas-témoins que dans les études de cohorte. Les auteurs ne peuvent pas complètement réduire la possibilité de quelques différences d'évaluation. Par exemple la recherche d'une malformation septale du cœur, en ayant conscience d'un facteur de risque, peut inciter à un examen plus minutieux. Cependant, l'association est restée identique après l'ajustement pour le revenu familial et d'autres facteurs démographiques. Une dernière limitation particulièrement pertinente pour les malformations septales est le fait que les auteurs n'ont pas pu évaluer l'exactitude de l'âge gestationnel qui a été basée sur le rapport maternel.

5.2. <u>Critique personnelle</u>

- Points positifs de l'étude

<u>Généralités :</u> cet article est publié dans le journal « Human Reproduction » qui a un bon Impact Factor à 4,67. Les auteurs ont déjà publié dans ce domaine. La structure IMRAD est respectée. Le résumé est concis, il aborde la méthodologie utilisée, présente rapidement les résultats et les informations qu'on peut en tirer. L'introduction rappelle le contexte scientifique. L'objectif de l'étude est précis. Cette étude a été revue par le « Centers for Disease Control and Prevention » et par des institutions de collaboration.

<u>Type d'étude :</u> l'étude est de type cas-témoin multicentrique. Bien qu'une étude de cohorte aurait eu un niveau de preuve plus élevé, ce type d'étude rétrospective a permis d'obtenir des résultats dans un délai plus court. De plus, dans une étude de cohorte on étudie l'apparition d'une malformation après une exposition, on peut donc avoir un suivi plus important des enfants exposés et par ce fait avoir une influence positive sur le diagnostic de malformation. Avec l'étude cas-témoins, on étudie l'exposition ou non après l'apparition d'une malformation, il y a ainsi une moindre différence dans la surveillance pédiatrique par rapport à une étude de cohorte.

Critères de jugement : le critère de jugement principal est l'apparition d'une malformation parmi 30 malformations congénitales définies par le NBDPS. C'est un bon critère de jugement car il est précis. Il y a eu création de sous-groupes pour un critère secondaire, qui est l'apparition d'une malformation unique ou multiple.

Population source et sujets étudiés : les critères d'inclusion sont les naissances entre le 1 octobre 1997 et le 31 décembre 2003 dans 10 états (l'Arkansas, la Californie, la Géorgie, l'Iowa, le Massachusetts, le New Jersey, New York, la Caroline du Nord, l'Utah et le Texas). On peut dire que la période d'inclusion est très longue et la zone géographique étendue ce qui est un atout pour l'étude.
Les critères d'inclusion et d'exclusion sont précis et pertinents. La sélection semble correcte car elle respecte ces critères. Les groupes créés semblent comparables. Au total, on recense 9584 mères de cas et 4792 mères de témoins. De plus, 683 enfants cas avaient plus d'une malformation et ont été inclus dans plusieurs catégories. C'est un effectif conséquent assurant une certaine puissance à l'étude et les deux groupes ne varient que par le facteur étudié (grossesse après AMP ou grossesse spontanée). Par ailleurs, en ce qui concerne les hypospadias, seulement les enfants contrôle de sexe masculin ont été inclus dans l'analyse ; ceci témoigne du sérieux des auteurs.

Facteurs de confusion et biais : les auteurs ont veillé à prendre en compte de nombreux facteurs de confusion.

Résultats : des analyses univariées et multivariées ont été réalisées pour prendre en compte les différents facteurs de confusion. Les résultats sont présentés dans des tableaux et sont accompagnés d'intervalles de confiance à 95% ou de la valeur de P. Les résultats sont cliniquement intéressants car les ORs retrouvés pour les différentes malformations sont importants.

Discussion et conclusion : les auteurs réalisent une autocritique pertinente de leur étude. Les résultats obtenus grâce à cette étude viennent renforcer les études déjà menées dans ce domaine, qui manquaient de puissance et n'avaient pas inclus certains facteurs de confusion

- Points négatifs de l'étude

Généralités : le titre est court et ne précise pas quel type d'AMP est étudié dans cet article ni les liens qu'on cherche à établir.

Type d'étude : le caractère rétrospectif de l'étude est une source de biais.

Facteurs étudiés : la mesure de l'exposition principale recherchée qui était le recours à l'AMP se faisait par un entretien téléphonique en anglais ou en espagnol entre 6 semaines et 2 ans après la date d'accouchement. Cet entretien comportait des questions détaillées. Bien que la méthode d'analyse soit la même pour toutes les mères dans les différents groupes, la méthode de mesure de l'exposition (entretien téléphonique) comporte de nombreux biais. De plus, l'entretien n'était proposé que dans deux langues.

Critères de jugement : les différentes malformations qui font partie du critère de jugement ne sont pas détaillées, jusqu'à ce que les auteurs abordent les résultats. La mesure de ces critères s'est faite à partir des archives des hôpitaux participant à l'étude, or nous n'avons pas d'information sur les méthodes de diagnostic des malformations.

Population source et sujets étudiés : la taille nécessaire de la population étudiée n'a pas été évaluée au début de l'étude.

Facteurs de confusion potentiels et biais : le mode d'évaluation est critiquable dans la mesure où le recours à l'AMP a été évalué seulement sur le témoignage maternel lors de l'entretien téléphonique. Il n'a pas été validé par l'examen du dossier médical. Le taux de réponse pour l'entretien était de 70,5% pour des mères de cas et de 67,2% pour des mères de contrôle. Les auteurs n'abordent pas les éventuelles difficultés causées par l'entretien téléphonique (barrière linguistique, non réponse ou erreurs diverses). Le temps moyen écoulé entre la date de naissance et l'entretien était de 8,8 mois pour des mères de contrôle et de 11,5 mois pour des mères de cas.

Le centre du Massachusetts a fourni plus de la moitié des rapports d'utilisation d'AMP or l'utilisation d'AMP varie par état, avec la fréquence la plus haute d'utilisation rapportée parmi les mères du Massachusetts. Depuis 1987, les traitements de l'infertilité sont pris en charge par l'assurance. Cette différence peut conduire à un biais.
On peut néanmoins relever que la méthode de recueil des informations par entretien téléphonique n'a pas permis le contrôle de la véracité des dires des personnes

interrogées. Par exemple, une patiente peut commettre une erreur en répondant aux questions mais elle peut aussi cacher un éventuel recours à l'AMP.

En conclusion, malgré quelques biais (validité interne), les résultats sont concordants avec les autres connaissances sur le sujet (cohérence externe). Ces résultats peuvent être modérément extrapolés à la pratique (applicabilité).

III. Sagot P, Bechoua S, Ferdynus C, Facy A, Flamm X, Gouyon JB, et al. **Similarly increased congenital anomaly rates after intrauterine insemination and IVF technologies: a retrospective cohort study**. Hum Reprod. 2012;27:902‑9 (24)

1. Présentation et objectifs de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective multicentrique française publiée en 2012 dans le journal « Human Reproduction ». Les auteurs ont comparé la fréquence de malformations congénitales majeures parmi des singletons, des jumeaux et des jumeaux de sexe différent conçus grâce à l'IIU ou les techniques de FIV (TFIV) avec un échantillon randomisé d'enfants conçus naturellement. Les techniques de FIV comprennent la FIV, l'ICSI et le transfert d'embryon (TEC). Ils ont également comparé les risques de malformations majeures de naissance parmi des enfants issus d'IIU avec des enfants issus des TFIV.

2. Matériels et méthodes

- Population d'étude

Tous les accouchements et les interruptions de grossesses entre le 1 janvier 2000 et le 30 juin 2009 en Bourgogne ont été inclus dans l'étude, grâce à l'analyse croisée de deux bases de données prospectives, la base de données du « Réseau périnatal de Bourgogne » (BPN) et la base de données des centres d'AMP de Bourgogne.

- Collecte de données et procédure d'anonymisation

Le BPN couvre 18 hôpitaux de la région. Tous les accouchements (naissances vivantes ou non) et les interruptions des grossesses après 22 semaines de gestation et/ou avec un poids de naissance d'au moins 500 grammes y sont systématiquement enregistrés. On y trouve des données médicales maternelles et néonatales obtenues à partir des résumés d'hospitalisations ou des lettres de sortie obligatoires.
La base de données d'AMP de Bourgogne inclut toutes les données concernant les IIU, les FIV, les ICSI et les transferts d'embryons congelés.
Les données ont été rendues anonymes grâce au logiciel ANONYMAT qui permettait également d'apparier les nouveau-nés avec leur type de conception.

- Protocole d'analyse

Les femmes qui ont subi le traitement d'AMP à l'extérieur de la Bourgogne et les femmes qui ont eu recours à une IO seule ont été exclues.
Les enfants conçus par AMP (IIU et TFIV), (groupe d'enfants exposés) ont été comparés à des enfants conçus naturellement (groupe d'enfants non exposés) en fonction du type de grossesse (unique ou multiple), de l'âge maternel au moment de la conception et de l'année de conception. Trois enfants « non exposés » tirés au sort ont été comparés à un enfant « exposé ». Les malformations majeures de naissance ont été définies selon la classification d'EUROCAT.

- Analyses statistiques

Les trois groupes (non exposé, IIU, TFIV) ont été comparés.

3. Résultats

Un total de 7600 enfants a été analysé : 5700 enfants non exposés et 1900 enfants conçus grâce à l'AMP. La distribution parmi chaque catégorie était pour les singletons : non exposés (n = 4044); TFIV (n = 903) et IIU (n = 445) et pour les jumeaux : non exposés (n = 1656); TFIV (n = 362) et IIU (n = 190). Tous les ORs discutés dans l'étude ont été ajustés par rapport à l'existence d'un diabète gestationnel ou préexistant (aOR).

- Malformations congénitales majeures selon la classification d'EUROCAT

Singletons : les singletons nés après IIU et TFIV avaient une fréquence accrue de malformations congénitales majeures par rapport aux singletons non exposés (IIU : aOR : 2,0 ; IC 95% 1,0-3,8 ; TFIV : aOR : 2,0 ; IC 95% 1,3-3,1) (Tableau IV).

La prévalence de malformations du système circulatoire (malformation de septation cardiaque principalement) est significativement accrue dans le groupe IIU (aOR : 3,1 ; IC 95% 1,1-8,6) (Tableau IV).

La prévalence de malformations de l'appareil musculo-squelettique est significativement augmentée dans les deux groupes IIU et TFIV (IIU : aOR : 2,6 ; IC 95% 1,0-5,9 ; TFIV : aOR : 1,9 ; IC 95% 1,0-3,8).

Dans le groupe IIU, des malformations des orteils, de la colonne vertébrale et du visage ont été observées tandis que dans le groupe TFIV les auteurs ont trouvé des malformations associées au membre supérieur, à la main, au pied et des malformations du diaphragme. Des malformations de la hanche ont été observées tant après une IIU qu'après une des TFIV.

Tableau IV : Malformations congénitales chez des singletons nés après IIU et FIV

n = nombre d'enfants	**Non exposés n = 5 4044**	**Groupe A** TFIV **n = 5 903**		**Groupe B** IIU **n = 5 445**		
	N (%)	N (%)	Comparé au groupe non exposé	No (%)	Comparé au groupe non exposé	Comparé au groupe TFIV (groupe A)
Malformations congénitales			aOR (IC 95%)		aOR (IC 95%)	aOR (IC 95%)
Toutes les malformations	85 (2,1%)	38 (4,2%)	**2,0 (1,3–3,1)**	16 (3,6%)	**2,0 (1,0–3,8)**	1,0 (0,4–2,2)
Système nerveux	7 (0,2%)	2 (0,2%)	1,1 (0,1–6,9)	0 (0,0%)	-	-
Yeux, oreilles, face et cou	5 (0,1%)	3 (0,3%)	2,6 (0,4–13,6)	1 (0,2%)	1,8 (0,1–16,0)	0,7 (0,1–6,5)
Système circulatoire	15 (0,4%)	7 (0,8%)	2,1 (0,7–5,6	5 (1,1%)	3,1 (1,1–8,6)	1,4 (0,4–4,6)
Système respiratoire	1 (0,02%)	1 (0,1%)	4,6 (0,1–365,6)	0 (0,0%)	-	-
Fente labiale / palatine	4 (0,1%)	2 (0,2%)	2,3 (0,2–16,3)	0 (0,0%)	-	-
Système digestif	4 (0,1%)	2 (0,2%)	2,1 (0,2–14,9)	0 (0,0%)	-	-
Organes génitaux	7 (0,2%)	2 (0,2%)	1,5 (0,1–8,2)	2 (0,4%)	3,0 (0,3–16,8)	2,0 (0,3–14,5)
Système urinaire	13 (0,3%)	6 (0,7%)	2,5 (0,8–7,5)	3 (0,7%)	2,6 (0,5–9,8)	1,0 (0,2–4,0)
Appareil musculo-squelettique	29 (0,7%)	12 (1,3%)	**1,9 (1,0–3,8)**	8 (1,8%)	**2,6 (1,0–5,9)**	1,3 (0,5–3,3)
Autres malformations	7 (0,2%)	3 (0,3%)	0,9 (0,1–8,3)	0 (0,0%)	-	-
Anomalies chromosomiques	6 (0,1%)	4 (0,4%)	3,1 (0,6–13,1)	0 (0,0%)	-	-

Les enfants avec une ou plusieurs malformations ne comptent qu'une fois dans "toutes les malformations", mais comptent pour chaque malformation dans chaque sous-groupe. Les enfants avec plusieurs malformations peuvent être inclus dans plusieurs catégories.
Les TFIV incluent FIV, ICSI et transfert d'embryons congelés
aOR : OR ajusté pour le diabète

Tous les jumeaux : comparés à des jumeaux non exposés, tous les jumeaux nés après une des TFIV présentent un risque plus élevé de malformations congénitales majeures (aOR : 3,0, IC 95% 1,6-5,6). Les TFIV ont été associées à une fréquence accrue de malformations du système circulatoire (malformation septale du cœur) (aOR : 4,0 ; IC 95% 1,5-10,6), de malformations d'organes génitaux (hypospadias, kyste ovarien et malformations du pénis) (aOR : 4,7 ; 95% CI 1,4-15,9) et de malformations musculo-squelettiques (aOR : 2,9 ; 95% CI 1,0-8,4).

Les jumeaux de sexe différent : les jumeaux de sexe différent nés après une des TFIV montrent un risque significativement plus élevé pour des malformations congénitales comparés avec des jumeaux de sexe différent non exposés (aOR 3,7 ; IC 95% 1,1-16,9). Les taux de malformations du système circulatoire ont augmenté significativement (aOR : 6,1 ; IC 95% 1,3-38,5).

Comparaison entre IUI et IVFT : en comparant la prévalence des malformations majeures de naissance après l'IIU ou après les TFIV, aucune différence n'a été observée pour les singletons (aOR : 1,0 ; IC 95% 0,4-2,2), les jumeaux (aOR : 0,4 ; IC 95% 0,1-1,2) et les jumeaux de sexe différent (classification : aOR : 0,3 ; IC 95% 0,1-4,5).

4. Discussion et conclusion des auteurs

Au-delà de la confirmation de l'élévation du risque de malformations majeures de naissance chez les singletons nés après TFIV, l'étude démontre une augmentation significative du risque de malformations congénitales majeures chez des singletons nés après IIU. Les singletons nés après IIU présentent deux fois plus de risque d'avoir des malformations congénitales majeures que des singletons de la population générale. Nous n'avons pas trouvé de différence entre des enfants conçus après IIU et des enfants conçus après TFIV.

Contrairement à la plupart des études précédentes, les auteurs ont observé un risque accru de malformations congénitales pour des jumeaux et des jumeaux de sexe différent conçus après une des TFIV.

Sur la base de ces résultats, les auteurs signalent qu'il est nécessaire de réaliser des études concernant un plus grand nombre d'enfants pour prendre en considération les jumeaux et les jumeaux de sexe différent. De plus, le risque accru de malformations

congénitales pourrait être en partie lié à l'AMP, mais aussi au statut d'infertilité sous-jacent qui pourrait en être à l'origine. Ainsi, il serait intéressant de comparer les enfants de couples ayant recours à l'AMP à des enfants de couples hypofertiles obtenant une grossesse sans traitement de l'infertilité pour vérifier si l'AMP elle-même augmente les risques de malformations majeures. En conclusion, le risque potentiel associé à l'IIU ne devrait pas être ignoré et on devrait informer non seulement les médecins exécutant l'IIU mais aussi les couples.

5. Critique de l'article

5.1. Critique des auteurs

- Points positifs de l'étude

Les données utilisées sont issues de bases de données de population validée dont la qualité et la complétude sont régulièrement évaluées. L'étude a analysé les liens entre l'apparition de malformations congénitales et le type de grossesse (AMP ou naturelle) en tenant compte de l'âge maternel, du type de grossesse (unique ou multiple) et de l'année de conception. Les auteurs ont également ajusté les odds ratios en fonction d'un diabète préexistant ou gestationnel. Ils signalent que le nombre de patients souffrant de diabète dans le groupe exposé était significativement plus élevé que dans le groupe non exposé, sachant que les diabètes de type I et II sont associés à un risque majoré de malformations.

Par ailleurs, quand on ne connaît pas les données de chorionicité, l'analyse des jumeaux de sexe différent contenant seulement des jumeaux dizygotes nous permet de prendre en considération la zygotie.

Dans cette étude, les fréquences de malformations congénitales majeures trouvées dans la population non exposée (2,1% pour les singletons et 2,4% pour les jumeaux) sont en accord avec la fréquence de malformations congénitales majeures enregistrée en Europe (2,4%) et rapportée par d'autres auteurs.

- Points négatifs de l'étude

Les auteurs signalent deux faiblesses potentielles principales. Ils craignent un biais dans la mesure du critère de jugement. En effet, les enfants issus d'une technique d'AMP pourraient être examinés plus soigneusement que ceux du groupe non-

exposé. Ce biais est certainement minime car l'IIU n'était pas considérée comme induisant des malformations donc l'examen des enfants issus d'IIU était comparable à celui d'enfants issus de grossesses spontanées.
Le deuxième biais évoqué pas les auteurs est le fait de ne pas avoir eu accès aux données concernant les interruptions médicales de grossesse (IMG) avant 22 semaines. En effet, certaines de ces IMG peuvent être dues à des malformations alors non comptabilisées dans l'étude.

De plus, les auteurs n'ont pas pris en considération le statut professionnel, l'IMC la consommation de café (car les données étaient indisponibles) et la consommation d'alcool considérant que seule une proportion insignifiante de femmes était exposée à la consommation d'alcool et de tabac (l'arrêt de la consommation de tabac et d'alcool était demandé à l'inclusion dans l'étude).

D'autre part, le risque accru de malformations congénitales pourrait être en partie lié à l'AMP mais aussi au statut d'infertilité sous-jacent. Les auteurs précisent qu'ils n'ont pas pu exclure la participation de l'IO dans le risque de malformations majeures de naissance, comme l'IO fait partie de l'IIU et des procédures de FIV.

5.2. Critique personnelle

- Points positifs de l'étude

Généralités : l'article est publié dans le journal « Human Reproduction » qui a un Impact Factor à 4,67. Les auteurs ne semblent pas avoir publié précédemment sur ce sujet, mais Paul Sagot a déjà participé à de nombreuses autres études. Le titre choisi par les auteurs cerne précisément la question traitée par l'étude et annonce succinctement les résultats obtenus par cette étude. Le type d'étude est également précisé. La structure IMRAD est respectée. Le résumé est conforme aux attentes, il contient la problématique principale, les méthodes employées et les données chiffrées des résultats ainsi qu'une courte conclusion sur l'étude. L'introduction rappelle le contexte scientifique. L'objectif de l'étude est clairement défini. Un comité était responsable de l'évaluation des données.

Type d'étude : il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective multicentrique basée sur 18 centres. Pour mettre en évidence une augmentation d'incidence en fonction d'une

exposition, une étude de cohorte est adaptée et fournit un niveau de preuve satisfaisant.

Facteurs étudiés : l'exposition est mesurée grâce au recoupement des bases de données, ainsi la méthode de mesure est identique pour tous les sujets étudiés. Les erreurs possibles sont des éventuelles erreurs d'enregistrement des données.

Critères de jugement : le critère de jugement principal est la constatation d'une malformation congénitale majeure selon le plan de classification standardisée d'EUROCAT. De ce fait, la définition du critère de jugement principal est précise et uniforme.

Population source et sujets étudiés : la population de l'étude inclut tous les accouchements, naissances vivantes ou non et les interruptions des grossesses, en Bourgogne du 1 janvier 2000 au 30 juin 2009 si l'âge gestationnel était d'au moins 22 semaines et/ou si le poids de naissance était supérieur à 500 grammes. Ont été exclues les femmes ayant eu recours à un traitement d'AMP à l'extérieur de la Bourgogne ainsi que les patientes ayant bénéficié d'une IO seule. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont précis et la période d'étude est très longue (9 ans et demi). C'est une population importante et il n'y a pas de perdus de vue. La population non exposée est issue d'une sélection sur randomisation dont on ne connaît pas la méthode.

Facteurs de confusion potentiels et biais : les auteurs prennent en considération les éventuels biais bien qu'ils ne remettent pas en cause l'interprétation des résultats.

Résultats : les résultats complets sont présentés dans des tableaux, sous forme d'odds ratio ajustés accompagnés d'intervalles de confiance à 95%. Les auteurs ont utilisé un logiciel d'analyse statistique reconnu, le Système d'Analyse Statistique, version 9.2. (SAS Institute Inc.). La puissance de l'étude permet d'affirmer les résultats cités précédemment or l'effectif étudié dans le groupe jumeaux ne permet pas de conclure pour ce groupe. Les résultats obtenus sont en cohérence avec les résultats d'études précédentes (qui n'étaient pas utilisables du fait de divers biais)

Discussion et conclusion : les auteurs réalisent une autocritique pertinente de leur étude.

- Points négatifs de l’étude

Type d’étude : le caractère rétrospectif de l’étude est une source de biais. Par ailleurs, malgré le fait que l’étude soit multicentrique, elle est limitée à une région seulement.

Population source et sujets étudiés : les auteurs n’ont pas pris en considération les triplets et les naissances d'ordre plus élevé à cause du petit nombre dans la population générale. De plus, la taille nécessaire de la population étudiée n’a pas été évaluée au début de l’étude.

Il s’agit d’une étude bien menée, les résultats avancés sont à prendre en considération du fait d’un niveau de preuve satisfaisant. En conclusion, cette étude peut être considérée comme fiable (validité interne). Les résultats sont concordants avec les autres connaissances sur le sujet (cohérence externe). Ces résultats sont pertinents et peuvent être extrapolés à la pratique avec prudence (applicabilité).

IV. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H, et al. **Reproductive Technologies and the Risk of Birth Defects.** N Engl J Med. 2012;366:1803-13 (18)

1. Présentation et objectifs de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte australienne, publiée dans le « New England Journal of Medicine » en 2012, qui a pour but d'évaluer le risque malformatif après une AMP par rapport à des grossesses spontanées. Les auteurs ont également étudié le taux de malformations congénitales après un antécédent d'infertilité et après une grossesse précédente obtenue grâce à l'AMP.

2. Matériels et méthodes

- Origine des données

Patients avec infertilité : deux cliniques ont fourni les données pour tous les traitements d'infertilité réalisés entre janvier 1986 et décembre 2002.

Résultats périnataux : sont enregistrées dans des registres et des bases de données toutes les naissances vivantes ou non après un terme de 20 semaines de gestation ou un poids de naissance de plus de 400 grammes ainsi que les interruptions de grossesse. De plus, on y trouve des informations concernant la grossesse et l'état de santé maternel.

Malformations congénitales : les malformations congénitales détectées entre la naissance et le 5ème anniversaire de l'enfant sont reportées dans des registres et des bases de données. Les interruptions de grossesse pour malformations avant 20 semaines de grossesse sont également signalées. Les diagnostics de malformations congénitales sont validés par le recoupement d'archives médicales avant d'être enregistrés et sont codés selon la 9ème révision de la « British Paediatric Association » de l' « International Classification of Diseases », (ICD-9).

Les différentes bases de données et registres ont été mis en relation grâce à des logiciels d'appariement et par des traitements manuels.

- Analyse statistique

La prévalence des malformations congénitales a été comparée dans les différents groupes :
- grossesses chez des femmes traitées pour infertilité (grossesse pendant, entre ou après des cycles de traitement)
- grossesses spontanées chez des patientes avec antécédent d'AMP
- grossesses spontanées chez des femmes avec antécédent d'infertilité mais sans traitement d'AMP
- grossesses chez des femmes sans antécédent d'infertilité ou de traitement.

Ont été exclues les mères ayant une adresse inconnue ou habitant en dehors de l'état ainsi que les mères âgées de moins de 20 ans.

Les auteurs ont prédéfini des sous-groupes d'analyses de grossesses uniques et de grossesses multiples et ont utilisé des critères prédéfinis pour tester l'effet des méthodes de traitements (incluant des embryons frais versus des embryons congelés) en utilisant la même stratégie d'analyse.

3. <u>Résultats</u>

- Caractéristiques maternelles et naissances

Par rapport aux femmes ayant eu des grossesses spontanées, les femmes ayant bénéficié d'une AMP étaient plus âgées et plus souvent nullipares et blanches et habitaient dans des régions moins défavorisées. Celles du groupe AMP avaient d'avantage d'enfants mort-nés.

- Malformations congénitales et AMP

Les naissances liées aux méthodes d'AMP étaient associées à un risque significativement plus élevé de malformations congénitales (8,3%), en comparaison à des naissances chez des femmes fertiles n'ayant pas eu recours à l'AMP (5,8% ; OR à 1,47 ; IC 95% 1,33-1,62 et aOR : 1,28 ; IC 95% 1,16-1,41). Après exclusion ultérieure des enfants avec une paralysie cérébrale, l'OR brut pour toutes les malformations était de 1,42 (IC à 95% 1,31 à 1,58). Le risque de malformations congénitales était significativement plus élevé parmi les grossesses obtenues grâce

à l’AMP par rapport aux grossesses spontanées pour les naissances uniques mais pas pour les naissances gémellaires. Cependant, le risque relatif de malformations congénitales après une AMP ne différait pas entre les grossesses uniques et les grossesses gémellaires (P=0,44).

Table V : OR des malformations en fonction des catégories.*

Catégories	Toutes les naissances			
	AMP (N = 6163)	Conception spontanée (N = 302811)	OR	aOR°
	Nombre de naissances (%)			
Toutes	513 (8,3)	17 546 (5,8)	**1,47 (1,33–1,62)**	**1,28 (1,16–1,41)**
Anomalies multiples	150 (2,4)	4 878 (1,6)	**1,51 (1,28–1,79)**	**1,33 (1,11–1,59)**
Anomalie congénitale	459 (7,4)	15 862 (5,2)	**1,45 (1,31–1,60)**	**1,25 (1,13–1,39)**
Appareil cardiovasculaire	108 (1,8)	3 614 (1,2)	**1,47 (1,21–1, 80)**	**1,33 (1,08–1,63)**
Appareil musculo-squelettique	155 (2,5)	4 878 (1,6)	**1,58 (1,34–1,86)**	**1,26 (1,06–1,50)**
Appareil uro-génital	145 (2,4)	5 045 (1,7)	**1,43 (1,20–1,70)**	**1,30 (1,08–1,54)**
Appareil gastro-intestinal	57 (0,9)	1 920 (0,6)	**1,45 (1,10–1,90)**	**1,36 (1,02–1,82)**
Système nerveux central	32 (0,5)	1 146 (0,4)	1,37 (0,95–1,97)	1,36 (0,94–1,99)
Appareil respiratoire	13 (0,2)	469 (0,2)	1,31 (0,71–2,41)	1,10 (0,59–2,04)
Anomalie chromosomique	29 (0,5)	1 102 (0,4)	1,28 (0,88–1,86)	0,82 (0,55–1,21)
Anomalie métabolique	8 (0,1)	384 (0,1)	0,98 (0,43–2,23)	0,93 (0,40–2,18)
Anomalie hématologique	6 (0,1)	228 (0,1)	1,24 (0,55–2,80)	1,34 (0,56–3,20)
Paralysie cérébrale	33 (0,5)	546 (0,2)	**2,97 (2,03–4,34)**	**2,66 (1,79–3,94)**

* Les ORs correspondent à la comparaison entre des grossesses AMP et des grossesses spontanées.

° Analyses ajustées pour l’âge maternel, la parité, le sexe fœtal, l’année de naissance, l’ethnie maternelle, le pays de naissance maternel, les conditions maternelles de grossesse, la consommation maternelle de tabac pendant la grossesse, le statut socio-économique et les professions maternelle et paternelle.

Pour les naissances multiples, les seules malformations ayant un risque majoré étaient les malformations de l’appareil respiratoire, tandis que pour les naissances uniques, il y avait un lien significatif entre l’AMP et le risque de malformations multiples, d’anomalies cardiovasculaires, musculo-squelettiques, uro-génitales et de paralysie cérébrale.

Il n’y avait pas de lien significatif entre l’AMP et le risque de syndrome (syndrome de Down, d’Edwards, de Patau, de Pierre Robin, de Turner ou de Klinefelter).

- Type d’AMP

Les naissances après FIV et ICSI sont associées à un risque significativement plus élevé de malformations congénitales, comparées aux naissances de femmes fertiles n’ayant pas eu recours à l’AMP (OR, 1,43, IC 95%, 1,26 à 1,62) ; ce risque était atténué mais reste significatif après un ajustement multivarié (aOR : 1,24 ; IC à 95% 1,09 à 1,41). Quand on regarde en détail la FIV et l’ICSI, l’OR pour les malformations associées à une FIV (165 anomalies ; 7,2%) était de 1,26 (IC à 95% 1,07-1,48) dans les analyses non ajustées et de 1,07 (IC à 95% 0,90-1,26) après ajustement multivarié. L’OR associé à l’ICSI (139 anomalies ; 9,9%) était de 1,77 (IC à 95% 1, 47-2,12) et de 1,57 (aOR ; IC à 95% 1,30-1,90) (tableau VI). Comparé à l’ICSI, la FIV était associée à un risque moindre de malformations congénitales (OR : 0,68 ; IC 95% 0,53-0,87). Les autres techniques n’impliquant pas la manipulation de gamètes, donc moins invasives, étaient également associées à une élévation du risque de malformations congénitales (aOR : 1,24 ; IC à 95% 1,08-1,43).

Quand on différenciait les cycles de transfert d’embryons en fonction des embryons frais ou congelés, les naissances issues de cycles d’embryons frais FIV étaient associées à une augmentation significative du risque non ajusté de malformations congénitales comparé au risque des naissances issues de femmes fertiles sans recours à l’AMP. Ce risque n’était plus aussi significatif après ajustement multivarié (aOR : 1,09 ; IC à 95% 0,89-1,33). Les embryons frais issus d’une ICSI sont associés à une élévation du risque de malformations congénitales, qui reste significatif après ajustement multivarié (aOR : 1,66 ; IC à 95% 1,35-2,04).

En conséquence, les embryons frais issus de FIV sont associés à un risque inférieur à celui des embryons issus d’ICSI (OR : 0,64 ; IC 95% 0,49-0,86). Il n’y a pas d’augmentation significative du risque de malformations congénitales parmi les embryons congelés FIV et ICSI par rapport aux naissances de femmes fertiles n’ayant pas eu recours à l’AMP (aOR : 1,10 ; IC 95% 0,85-1,41). De même pour les naissances résultant d’embryons congelés FIV comparé à celles résultant d’embryons congelés ICSI (aOR : 0,79 ; IC 95% 0,46-1,34). Une comparaison directe

du risque relatif des embryons frais versus embryons congelés pour la FIV et l'ICSI ou pour chaque procédure individuelle ne montre pas de différence significative.

Tableau VI : Odds Ratio pour toutes les malformations en fonction du type d'AMP pour toutes les naissances *

Type d'AMP	Toutes les naissances		
	Malformations	OR	aOR °
	Nombre de naissances avec malformation/ total des naissances		
Toutes	513/6163	**1,45 (1,32–1,60)**	**1,26 (1,14–1,40)**
FIV			
Embryons frais ou congelés	165/2301	**1,26 (1,07–1,48)**	1,07 (0,90–1,26)
Embryons frais	121/1647	**1,29 (1,06–1,57)**	1,09 (0,89–1,33)
Embryons congelés	44/654	1,17 (0,87–1,59)	1,02 (0,75–1,39)
ICSI			
Embryons frais ou congelés	139/1407	**1,77 (1,47–2,12)**	**1,57 (1,30–1,90)**
Embryons frais	116/1111	**1,89 (1,54–2,31)**	**1,66 (1,35–2,04)**
Embryons congelés	23/296	1,37 (0,89–2,11)	1,28 (0,83–1,99)
Transfert intratubaire de gamètes	59/590	**1,81 (1,37–2,41)**	**1,55 (1,16–2,07)**
IIU	63/732	**1,53 (1,18–1,99)**	**1,32 (1,01–1,73)**
Insémination de donneur	36/468	1,37 (0,98–1,91)	1,24 (0,89–1,73)
Induction de l'ovulation	27/374	1,27 (0,83–1,93)	1,16 (0,76–1,75)
Citrate de clomifène à domicile	9/46	**3,92 (1,84–8,38)**	**3,39 (1,61–7,13)**
Autres §	15/245	1,04 (0,61–1,78)	0,92 (0,54–1,58)
Conception spontanée après antécédent de grossesse AMP	99/1342	**1,27 (1,02–1,58)**	**1,25 (1,01–1,56)**
Infertile mais sans antécédent de traitement d'AMP	67/807	**1,47 (1,13–1,90)**	1,29 (0,99–1,68)
Fertile sans AMP	17 380/300 662	1,00	1,00

***** les ORs correspondent à la comparaison entre des grossesses AMP et des grossesses spontanées.
° Analyses ajustées pour l'âge maternel, la parité, le sexe fœtal, l'année de naissance, l'ethnie maternelle, le pays de naissance maternel, les conditions maternelles de grossesse, la consommation maternelle de tabac pendant la grossesse, le statut socio-économique et les professions maternelle et paternelle.
§ Autres : naissances résultant de méthodes comme la surveillance du cycle, les rapports programmés, un test de contact sperme-glaire cervicale et une administration d'analogue de GnRH pour contrôler l'ovulation.

Le tableau VI résume le risque de malformations congénitales parmi les naissances impliquant d'autres types d'AMP en comparaison à des naissances de femmes fertiles n'ayant pas eu recours à l'AMP. Les naissances après un transfert intra-tubaire de gamètes, une IIU ou l'utilisation de citrate de clomifène à domicile étaient associées à un risque significativement plus élevé de malformations congénitales dans les analyses ajustées, tandis que l'insémination avec du sperme de donneur et l'induction médicale de l'ovulation par différents moyens ne l'étaient pas ; néanmoins ces analyses sont limitées par un petit nombre d'évènements.

- Conception spontanée chez des femmes avec antécédent d'infertilité

En comparaison avec les naissances de grossesses spontanées chez des femmes fertiles, les naissances spontanées chez des femmes ayant déjà eu une AMP sont associées à une élévation globale du risque de malformations congénitales même après un ajustement en fonction des facteurs de confusion (aOR : 1,25 ; IC 95% 1,01-1,56). Un antécédent d'infertilité sans traitement d'AMP était aussi associé à une élévation du risque (aOR : 1,29 ; IC 95% 0,99-1,68).

4. <u>Discussion et conclusion des auteurs</u>

Bien que la grande majorité des naissances résultant de l'AMP soit sans malformations congénitales, les traitements de l'AMP sont associés à une augmentation du risque de malformations congénitales en comparaison avec les grossesses spontanées. Ceci est évident pour les naissances uniques mais non pour les multiples.

Dans le cas de l'ICSI mais pas avec la FIV, l'augmentation du risque de malformations congénitales persiste après des ajustements pour l'âge maternel et pour d'autres facteurs de risque. La possibilité des effets du traitement spécifique à l'ICSI est biologiquement possible bien que les facteurs d'infertilité masculine qui conduiraient à l'indication de l'ICSI peuvent aussi expliquer cette association.

Le risque de malformations congénitales augmente chez les femmes avec un antécédent d'infertilité mais sans antécédent d'AMP. Similairement, ils ont trouvé que les grossesses spontanées parmi les femmes ayant bénéficié d'une AMP étaient aussi associées à une augmentation du risque de malformations congénitales.

Bien que l’on ne puisse pas exclure la possibilité que d’autres facteurs propres aux patients contribuent ou expliquent les associations observées, les conclusions des auteurs peuvent aider à fournir des informations lors de l’accompagnement des patients qui envisagent un traitement de l’infertilité.

5. Analyse critique de l’article

5.1. Critique des auteurs

- Points positifs de l’étude

Ces conclusions sont conformes aux résultats des études précédentes. La force de cette étude est la recherche de malformations de la naissance au cinquième anniversaire de l’enfant et des informations sur les multiples méthodes de traitement. Les ORs ont été calculés en comparant la prévalence de malformations congénitales entre les groupes. Les analyses ajustées incluent différents biais.

Le traitement de certaines données personnelles (changement de nom de famille par exemple) a été fait manuellement afin d’éviter des incohérences. Par ailleurs, les auteurs n’ont pas tenu compte de l’âge paternel car l’association entre l’âge paternel et les malformations congénitales est considérée comme faible et l’on peut ajuster l’âge paternel sur l’âge maternel.

- Points négatifs de l’étude

Le risque de malformations congénitales augmente chez les femmes avec un antécédent d’infertilité mais sans antécédent d’AMP. Toutefois les auteurs ne peuvent pas exclure la possibilité qu’une proportion de femmes avec infertilité ait pu recevoir du citrate de clomifène en dehors des services de traitements de l’infertilité ; ces traitements n’apparaîtraient pas dans le registre.

Contrairement à l’induction médicale de l’ovulation, l’utilisation de citrate de clomifène en monothérapie à domicile est associée à une augmentation du risque de malformations congénitales. A cause du faible nombre de patientes traitées par cette méthode ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

De même, le risque de malformations congénitales associé à une autre forme de traitement (rapports programmés, analyse de sperme, faible dose de stimulation

hormonale) n'était pas significativement différent du risque lié aux grossesses spontanées.

Il y a quelques facteurs de confusion qui sont évoqués. Le codage des malformations a été réalisé sans information sur le mode de conception par une équipe indépendante. Cette méthode, déjà réalisée dans d'autres études, n'a pas révélé de biais significatifs.

Les résultats concernant les embryons congelés versus embryons frais sont également à interpréter avec prudence car le nombre d'embryons congelés est plus faible et par conséquent la puissance de ces analyses est moindre. Ainsi, il n'y a pas de différence significative du taux de malformations entre les groupes avec embryons congelés après FIV et ICSI par rapport aux groupes de grossesses spontanées ou entre le taux de malformations des embryons congelés FIV comparé au taux des embryons congelés ICSI.

5.2. Critique personnelle

- Points positifs de l'étude

Généralités : il s'agit d'un article publié dans « The New England Journal of Medicine » ayant un impact factor à 51. Les auteurs ont déjà publié des articles dans ce domaine. Le titre, bien que succinct, rassemble en quelques mots la question abordée dans cette étude. La structure IMRAD est respectée. Le résumé est explicatif et l'introduction rappelle le contexte scientifique. L'objectif de l'étude est clairement défini. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique du South Australian Departement of Health, l'Université d'Adelaïde et l'Université Flinders.

Type d'étude : il s'agit d'une étude de cohorte. Ce type d'étude est approprié à la question et apporte un niveau de preuve assez élevé étant donné que dans ce type d'étude la randomisation est difficilement réalisable. Une étude cas-témoins aurait aussi pu être réalisée avec un groupe « enfants avec malformations » et « enfants sains » afin de comparer le mode de conception mais ce type d'étude aurait eu un plus faible niveau de preuve.

Facteurs étudiés : les facteurs sont bien décrits notamment grâce à des critères d'inclusion et d'exclusion bien précis.

Critères de jugements : les malformations sont codées selon les modifications de la British Paediatric Association de l'International Classification of Diseases, 9th Revision (ICD-9). Le critère de jugement principal est ainsi décrit de manière précise.

Population source et sujets étudiés : la période d'inclusion est longue, plus de 99,99% des naissances induites pas l'AMP ont été retrouvées dans le registre national des naissances ce qui témoigne de l'exhaustivité de l'étude. Les auteurs ont également veillé à prendre en compte les caractéristiques démographiques des effectifs, l'âge maternel, les conditions socio-économiques défavorables, l'origine ethnique, la parité, les professions parentales, la grossesse unique ou multiple, le sexe de l'enfant et les pathologies gravidiques maternelles. Les critères d'inclusion, d'exclusion et de répartition dans les différents groupes sont pertinents et permettent une analyse comparative des résultats. L'effectif total qui est très important est de 308 974 naissances.

Résultats : les auteurs ont calculé des ORs bruts et ajustés, associés à des intervalles de confiance à 95% ou à l'utilisation d'une valeur de *p*. Les auteurs ont utilisé un logiciel d'analyse statistique reconnu, le Système d'Analyse Statistique, version 9.2. (SAS Institute Inc.). Les tableaux rassemblent l'intégralité des résultats précisant à chaque fois les effectifs en fonction des différents critères. Ces résultats viennent conforter les conclusions des précédentes études avec une puissance supérieure.

Discussion et conclusion : les auteurs réalisent une autocritique pertinente de leur étude.

- Points négatifs de l'étude

Type d'étude : le caractère rétrospectif de l'étude est une source de biais.

Population source et sujets étudiés : les informations liées aux traitements d'infertilité datent de 1986 à 2002 or les dates d'inclusions des grossesses chez des femmes sans antécédent de traitement ne sont pas précisées. De plus, la taille de l'échantillon de population nécessaire n'a pas été évaluée au début de l'étude.

En conclusion, cette étude bien menée peut être considérée comme fiable (validité interne). Les résultats sont concordants avec les autres

connaissances sur le sujet (cohérence externe). Ces résultats sont pertinents et peuvent être extrapolés à la pratique (applicabilité).

DISCUSSION

A travers cette sélection bibliographique, nous avons cherché à évaluer l'existence d'un lien entre l'AMP et les malformations congénitales. Les articles que nous avons choisis sont récents et publiés dans des revues renommées. Les auteurs concluent tous à une augmentation du taux de malformations après un recours à l'AMP mais leurs résultats sont à interpréter avec prudence. En effet, les auteurs et nous-mêmes avons soulevé quelques biais. Par leur niveau de preuve scientifique, les études de cohorte amènent à une présomption scientifique (grade B) et l'étude cas-témoins apporte un faible niveau de preuve (grade C). Les principaux résultats sont abordés ci-dessous et mis en relation avec les résultats d'autres études publiées. Pour cela, nous n'avons utilisé que des études qui nous semblaient fiables.

- **IIU, FIV ICSI et malformations majeures**

La première étude réalisée par El-Chaar et al. indique une augmentation de l'incidence de malformations majeures chez des enfants conçus par reproduction assistée (qui inclut l'IIU, la FIV, l'ICSI et l'induction de l'ovulation) en comparaison à des enfants conçus spontanément (aOR : 1,55 ; IC 95% 1,01-2,38). Il s'agit principalement de malformations cardiovasculaires et gastro-intestinales (22). D'après la dernière étude (Davies et al.), les naissances liées aux différentes méthodes d'AMP sont associées à un risque significativement plus élevé de malformations congénitales (8,3%), en comparaison à des naissances chez des femmes fertiles n'ayant pas eu recours à l'AMP (5,8%) (aOR : 1,28 ; IC 95% 1,16-1,41). Cette augmentation significative a été confirmée pour les naissances uniques mais non pour les naissances gémellaires. Les auteurs indiquent une augmentation de la fréquence d'apparition de malformations cardiaques, de malformations musculo-squelettiques, uro-génitales, gastro-intestinales, de l'appareil respiratoire et une augmentation de l'incidence d'anomalies du système nerveux central (18).

- **IIU**

La première étude publiée par El-Chaar et al. indique une incidence des malformations plus élevée chez les enfants nés après une IIU (2,89% par rapport au 1,86% de malformations chez les enfants conçus spontanément) (22). L'étude de Sagot et al. indique que les singletons nés après IIU ont une fréquence accrue de malformations congénitales majeures comparés à des singletons non exposés (aOR : 2,0 ; IC 95% 1,0-3,8). Les malformations retrouvées sont principalement des

malformations cardiaques (surtout des défauts de septation) ainsi que des malformations musculo-squelettiques. Pour les jumeaux, les résultats ne sont pas significatifs (24). Dans leur étude, Davies et al. indiquent une augmentation significative des malformations congénitales chez les enfants nés après une IIU par rapport aux enfants nés d'une mère fertile (aOR : 1,32 ; IC 95% 1,01–1,73) (18).

Cohérence externe

Zhu et al. se sont intéressés à l'IIU (25) et concluent à un aOR de 1,33 (IC 95% 1,07-1,65). Il s'agit principalement de malformations du système nerveux, du système circulatoire, des organes génitaux et musculo-squelettiques (25).

- **FIV et l'ICSI**

L'étude de El-Chaar et al. indique une augmentation de l'incidence des malformations chez les enfants nés après une FIV ou une ICSI (3,45% par rapport au 1,86% de malformations chez les enfants conçus spontanément) (22). Le deuxième article, réalisé par Reefhuis et al. rapporte une augmentation significative de la fréquence d'apparition de malformations de septation du cœur chez les singletons, ainsi qu'une augmentation de la fréquence d'apparition de fentes labiales ou palatines, d'atrésies de l'œsophage et d'atrésies ano-rectales. Parmi des naissances multiples, l'AMP n'a pas été associée de manière significative aux malformations congénitales (23). L'étude de Sagot et al. indique que les singletons nés après une FIV ont une fréquence accrue de malformations congénitales majeures par rapport à des singletons non exposés (aOR : 2,0 ; IC 95% 1,3-3,1). La prévalence de malformations de l'appareil musculo-squelettique est significativement augmentée dans le groupe FIV (24). D'après les auteurs du dernier article (Davies et al.), les naissances après FIV et ICSI sont associées à un risque significativement plus élevé de malformations congénitales, comparées aux naissances de femmes fertiles n'ayant pas eu recours à l'AMP (aOR : 1,24 ; IC 95% 1,09 à 1,41) (18).

Cohérence externe

Michèle Hansen et al. ont publié 4 articles sur le risque malformatif lié à la FIV et l'ICSI. Le premier article publié en 2002 conclut que les enfants nés après une FIV ou une ICSI ont deux fois plus de risque de malformations congénitales que des enfants nés spontanément (26) . Le deuxième article est une méta-analyse publiée

en 2005 ; les auteurs concluent à une augmentation du risque de malformations congénitales de l'ordre de 25 à 40% (27). Le troisième article est une étude qui évalue un OR de 1,53 (IC 95% 1,30-1,79) (28). Le quatrième article est une méta-analyse publiée en 2013 qui a étudié 92 671 enfants conçus par AMP et évalue le risque relatif significatif de malformations à 1,32 et un risque relatif significatif de malformations majeures à 1,42 (29). Cette méta-analyse a par ailleurs pris en compte trois des quatre études que nous avons présentées.

Klimetti et al. sont en accord avec cette augmentation du risque de malformations congénitales (30). De plus, des méta-analyses supplémentaires ont été réalisées. Une première, réalisée par Rimm et al., indique un odds ratio significatif de 1,29 (IC 95% 1,01-1,67) concernant les enfants conçus après FIV et ICSI (31). Une seconde (McDonald et al.), qui aborde de manière plus large le devenir des enfants après FIV et ICSI, conclut à un OR à 1,41 (IC 1,06-1,88) (32). Pandey et al. ont publié une méta-analyse qui évalue le risque de malformations congénitales associé à la FIV et l'ICSI à 1,67 (IC 95% 1,33-2,09) (33). Enfin Weng et al. dans leur méta-analyse évaluent un risque de 1,37 (IC 95% 1,26-1,48) (34).

Tableau VII : méta-analyses ayant étudié l'incidence de malformations congénitales après recours à la FIV et l'ICSI

Années	Auteurs	Résultats
Décembre 2004	Rimm AA. et al.	OR 1,29 (IC 1,01-1,67)
Janvier 2005	Hansen M. et al.	Augmentation du RR de 25 à 40%
Mai 2005	McDonald SD. Et al.	OR à 1,41 (IC 1,06-1,88)
Janvier 2012	Pandey S. et al.	RR 1,67 (IC 95% 1,33-2,09)
Juin 2012	Wen J. et al.	RR 1,37 (IC 95% 1,26-1.48)
Janvier 2013	Hansen M. et al.	RR 1,32 / RR 1,42

- **FIV comparée à l'ICSI**

D'après le dernier article (Davies et al.), qui étudie la FIV et l'ICSI séparément, l'OR pour les malformations associées à une FIV est de 1,26 (IC 95% 1,07-1,48) dans les analyses non ajustées et de 1,07 (IC 95% 0,90-1,26) après ajustements multivariés, ce qui n'est plus significatif. L'OR associé à l'ICSI est de 1,77 (IC 95% 1,47-2,12) et

de 1,57 (aOR ; IC 95% 1,30-1,90). De plus, comparée à l'ICSI, la FIV est associée à un risque moindre de malformations congénitales (OR : 0,68 ; IC à 95% 0,53-0,87) (18).

Cohérence externe :

Dans les 3 premiers articles présentés (El-Chaar et al., Reefhuis et al. et Sagot et al.), les auteurs n'ont pas différencié la FIV de l'ICSI. Différents articles analysant le risque de malformations congénitales par FIV comparé à l'ICSI n'ont mis en évidence aucune différence (22–24). M. Hansen, dans son étude de 2002, indique que le taux de malformations est similaire entre les enfants conçus après une FIV et les enfants conçus après une ICSI (26).

Deux méta-analyses comparent plus précisément la FIV et l'ICSI (34,35) et aucune des deux n'indique de différence significative entre les deux méthodes. La première réalisée par Lie et al., compare l'ICSI à la FIV et obtient un risque de 1,12 (IC 95% 0,97-1,28) (35) et la deuxième, de Wen et al., obtient un risque de 0,95 (IC 95% 0,83-1,10) (34).

Ces résultats sont en désaccord avec les résultats de Davies et al. (18) qui concluent à un risque supérieur de malformations après utilisation de l'ICSI par rapport à la FIV (OR : 1,47 ; IC 95% 1,15-1,89). Les auteurs expliquent cette découverte par la différence d'indication entre la FIV et l'ICSI (18,36).

- **IIU vs FIV/ICSI**

L'article de Sagot et al. indique qu'en comparant l'IIU avec les FIV pour des malformations congénitales majeures, aucune différence n'a été observée pour des singletons (aOR : 1,0 ; IC 95% 0,4-2,2), pour tous les jumeaux (aOR : 0,4 ; IC 95% 0,1-1,2) et pour les jumeaux de sexe différent (aOR : 0,3 ; IC 95% 0,1-4,5) (24).

- **Les grossesses gémellaires**

Dans leur étude, El-Chaar et al. n'ont pas pris en compte la différence entre les singletons et les enfants issus de grossesses gémellaires (22). Les études de Davies et al. et Reefhuis et al. ne montrent pas de résultats significatifs en ce qui concerne les grossesses multiples (18,23), contrairement au 3ème article (Sagot et al.) qui conclut que, par rapport aux jumeaux non exposés, les jumeaux nés après une FIV

présentaient une augmentation de la prévalence des malformations congénitales majeures (aOR : 3,0 ; IC 95% 1,6-5,6). Il s'agit d'une fréquence accrue de malformations cardiaques, de malformations d'organes génitaux et de malformations musculo-squelettiques (24). Dans le groupe des jumeaux de sexe différent nés après une FIV, les auteurs indiquent une élévation significative du risque d'apparition de malformations congénitales majeures par rapport aux jumeaux de sexe différent non exposés (aOR : 3,7 ; IC 95% 1,1-16,9). Il s'agit principalement de malformations cardiaques. Ce groupe de « jumeaux de sexe différent » leur a permis d'étudier une partie des jumeaux dizygotes (24).

Cohérence externe :

Dans la méta-analyse de 2013, Hansen et al. concluent également que pour les grossesses multiples les résultats sont moins évidents. La plupart des études n'observent pas d'augmentation du risque de malformations congénitales chez les jumeaux issus d'une AMP par rapport aux jumeaux issus de grossesses spontanées (29). Ceci est en accord avec les méta-analyses de Rimm et al. et McDonald et al. (24,31,32) et l'étude danoise de Zhu et al. (25). Il y a différentes raisons à cela :

- le fait que les auteurs n'ont pas pris en considération le type de zygotie (18). Les taux de malformations congénitales chez des jumeaux monozygotes sont deux fois plus élevés que chez des jumeaux dizygotes (37). Dans la population générale, les monozygotes représentent 0,4% des grossesses (25% des jumeaux) et les dizygotes 1,2% (75% des jumeaux) (24). Dans la population d'AMP, on estime que 95% de jumeaux sont dizygotes et 5% sont monozygotes. Quand on ne connaît pas les données de chorionicité, l'analyse « jumeaux de sexe différent » contenant seulement des jumeaux dizygotes permet d'étudier la question de la zygotie (24).

- la majorité des grossesses multiples AMP sont dues au transfert de deux embryons. Des études ont estimé que 10,4% des singletons AMP sont en fait issus de grossesses gémellaires (38,39) et la perte d'un jumeau est un facteur de mauvais pronostic dans l'incidence des malformations congénitales (40).

L'étude de Sagot et al. est donc la seule à indiquer un risque accru de malformations congénitales majeures chez tous les jumeaux et chez les jumeaux de sexe différent

conçus après une FIV. Par ailleurs, les auteurs n'ont pas réussi à démontrer une augmentation significative des malformations majeures chez les jumeaux IIU (24). Une étude avec un effectif important et la prise en compte de la chorionicité serait nécessaire pour conclure.

- **Embryons congelés**

D'après Davies et al., une comparaison directe du risque relatif des embryons frais versus embryons congelés pour la FIV et l'ICSI ou pour chaque technique individuelle ne montre pas de différence significative (18).

<u>Cohérence externe :</u>

Une étude danoise de Pinborg et al. (41) a étudié plus précisément des populations d'embryons AMP congelés ou non et conclut qu'il n'y a pas de différence significative de la prévalence de malformations congénitales. Cependant, les auteurs ont observé une augmentation de la fréquence de malformations chez les embryons frais par rapport aux groupes de grossesses spontanées (41).

L'étude d'Halliday et al. conclut également que la congélation ou la non congélation des embryons ne modifie pas de manière significative le risque de malformations congénitales (42).

Dans la méta-analyse de Wennerholm et al. en 2009, les résultats semblent moins clairs : 17 articles ont été étudiés et le taux de malformations chez les embryons congelés FIV ou ICSI varie entre 0,7% et 8,6%. Le taux de malformations correspondant aux embryons frais FIV/ICSI varie entre 0,7% et 8,7%. Parmi ces articles, une étude conclut à une élévation significative des embryons congelés ICSI par rapport aux embryons frais ICSI. Mais les auteurs n'ont pas ajusté leurs résultats par rapport aux facteurs maternels (43).

- **La place de l'hypofertilité**

El-Chaar et al. ont également étudié l'IO et leur étude indique un taux de malformations congénitales après une IO de 2,35% par rapport aux 1,86% de malformations dans la population issue de grossesses spontanées (22). Or l'IO n'implique aucune manipulation de gamètes. Les auteurs du deuxième et du troisième article (Reefhuis et al. et Sagot et al.) signalent que les femmes

hypofertiles pourraient avoir un risque plus élevé d'avoir un enfant avec une malformation congénitale indépendamment de l'utilisation de traitements de l'infertilité (23,24). D'après l'article de Davies et al., les autres techniques n'impliquant pas la manipulation de gamètes, donc moins invasives, sont également associées à une élévation du risque de malformations congénitales (aOR : 1,24 ; IC à 95% 1,08-1,43). Comparées avec les naissances de grossesses spontanées chez des femmes fertiles, les naissances spontanées chez des femmes ayant déjà eu une AMP sont associées à une élévation globale du risque de malformations congénitales même après un ajustement en fonction des facteurs de confusion (aOR : 1,25 ; IC 95% 1,01-1,56). Un antécédent d'infertilité sans traitement d'AMP est aussi associé à une élévation du risque (aOR : 1,29 ; IC 95% 0,99-1,68).

Cohérence externe :

En 1991, Ghazi et al. ont publié des données montrant que le risque de malformations majeures est directement corrélé au temps nécessaire pour obtenir une grossesse (44). La question de l'influence de l'hypofertilité avait déjà été posée dans une méta-analyse de 2004 (31).

L'étude danoise de Zhu et al. a étudié de manière plus précise l'effet de l'hypofertilité (25). En effet, par rapport aux singletons nés de couples fertiles, les singletons nés de couples infertiles qui ont obtenu une grossesse spontanée ou après traitement de l'infertilité ont une prévalence plus élevée de malformations congénitales (hazard ratios de 1,20 (IC 95% 1,07-1,35) et 1,39 (1,23-1,57) (25). La prévalence de malformations congénitales augmente avec le temps nécessaire pour obtenir une grossesse. Quand l'analyse est basée uniquement sur les singletons de couples infertiles, les nouveau-nés ont une augmentation de la prévalence de malformations des organes génitaux par rapport aux nouveau-nés conçus spontanément (hazard ratio : 2,32 ; 1,24-4,35) (25). Ainsi, les auteurs concluent que les facteurs d'infertilité sous-jacents des couples ont une influence sur l'élévation du taux de malformations congénitales.

En 2010, une étude de Jaques et al. s'intéressant au devenir des enfants issus de couples hypofertiles a également étudié l'incidence des malformations et a conclu à une augmentation de l'incidence de malformations congénitales (aOR : 1,30 ; IC 95% 0,98-1,72) (45), mais cette valeur n'est pas significative.

Dans la dernière méta-analyse de M. Hansen et al. (29), les auteurs indiquent l'éventualité que les couples hypofertiles obtenant des grossesses spontanées aient aussi une augmentation du risque de malformations congénitales. Au vu des études précédentes, les auteurs annoncent qu'à la fois l'infertilité et l'AMP peuvent contribuer au risque de malformations congénitales (29). Les couples nécessitant une AMP sont par définition des couples n'obtenant pas de grossesse spontanée, il faudrait donc, lors de futures études, utiliser un groupe contrôle de patients avec un antécédent d'infertilité (25,29).

Par ailleurs, de nombreuses études chromosomiques de sujets masculins infertiles réalisées depuis 1972 mettent en évidence un taux de caryotypes anormaux très supérieur à celui de la population générale (46). Ces pourcentages varient de 2,2% à 10,3%. Ces variations de fréquence sont essentiellement dues aux choix des critères de recrutement en fonction des résultats des spermogrammes. On estime qu'environ 15% des sujets ayant une azoospermie présentent une anomalie chromosomique. De plus, 6 à 7% des hommes qui ont une oligospermie inférieure à 10 millions de spermatozoïdes par millilitre, isolée ou associée à d'autres anomalies du spermogramme, présentent une anomalie chromosomique congénitale (46). Une étude plus récente a étudié les caryotypes de 2196 hommes et 1012 femmes avant une ICSI et les auteurs ont retrouvé des anomalies du caryotype chez 6,1% des hommes et 4,8% des femmes (47).

- **Épigénétique et pathologies de l'empreinte**

Récemment l'attention a été dirigée vers des erreurs épigénétiques qui pourraient être soit intrinsèques au couple infertile soit une conséquence du traitement de l'infertilité lui-même (22,48).

L'épigénétique est l'ensemble des mécanismes conduisant à la diversification de l'expression du matériel génétique, conservé lors des cycles cellulaires, sans modification des séquences nucléotidiques concernées. La régulation de l'expression de ces gènes peut se faire vers l'activation de la transcription (déméthylation de l'ADN, modification des histones et décompaction de l'ADN) ou vers l'inactivation (méthylation de l'ADN, modification des histones et compaction de l'ADN) (49,50).
L'empreinte génomique ou l'inactivation du chromosome X sont des mécanismes épigénétiques.

On dit qu'un gène est soumis à l'empreinte lorsque son expression dépend du parent dont il a été hérité (expression à partir de l'allèle paternel ou de l'allèle maternel). L'empreinte parentale est spécifique à un petit nombre de gènes (50,51). La mise en place de l'empreinte a lieu au cours de la gamétogenèse mâle et femelle. En effet, il y a une reconfiguration de l'empreinte héritée des parents avant la mise en place de la future empreinte parentale (50,51).

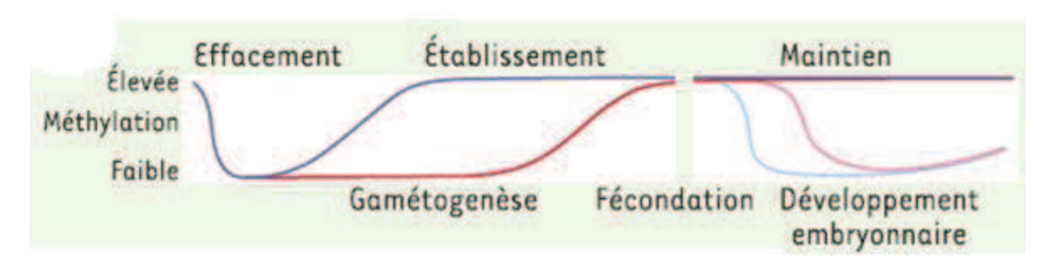


Figure 3 : Cycle de l'empreinte parentale (50).

Les étapes de la mise en place de l'empreinte consistent en une succession de déméthylations et de méthylations de novo. La lecture de l'empreinte dans les tissus somatiques se traduit par une expression mono-allélique de gènes soumis à empreinte. Les phases de gamétogenèse, de fécondation et de développement préimplantatoire sont des étapes clés, particulièrement vulnérables aux perturbations épigénétiques (49,50).

Des modifications des marques épigénétiques dues à l'infertilité sous-jacente ou aux techniques d'AMP qui perturberaient l'empreinte parentale ont été évoquées. Des études ont révélé qu'une proportion notable d'enfants nés après une AMP est atteinte de pathologies liées à l'empreinte parentale, comme le syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS), de Prader Willi (PWS), d'Angelman (AS) et de Silver-Russell (SRS) (48,49,52). Par exemple, la fréquence de BWS dans la population générale est de 1/4000 naissances. Ce risque est de quatre à neuf fois plus élevé chez des enfants nés après une AMP (49). Les symptômes de ces pathologies de l'empreinte sont divers mais la plupart de ces pathologies entraînent une dysmorphie caractéristique et un retard mental de degré variable. Toutefois, ces études ne concernent qu'un petit nombre de cas. Des études spécifiques cherchent à préciser ce lien entre l'AMP et les troubles de l'empreinte et étudient plus précisément les diverses procédures (ICSI, induction de l'ovulation, culture in vitro ou congélation

embryonnaire) ainsi que les étapes de ces procédures (stimulation ovarienne, maturation ovocytaire in vitro, fécondation in vitro, culture embryonnaire et transfert embryonnaire) ou encore l'hypofertilité (48,49,52,53). Dans quelques études, il a été révélé que les milieux de culture d'embryons utilisés dans la FIV peuvent prédisposer l'embryon à des troubles de l'empreinte (22,48,54).

- **Futures études et questions éventuelles**

Au vu de ces résultats, il serait intéressant de réaliser d'autres études, notamment à propos des grossesses gémellaires étant donné que l'AMP est une grande pourvoyeuse de grossesses gémellaires. En Europe, on estime que 21% des grossesse obtenues par FIV et ICSI sont des grossesses gémellaires (55), par rapport au taux de 1,3% de grossesses gémellaires parmi les grossesses spontanées (56). La difficulté de ces études est la prise en compte de la zygotie.

D'autres études sont encore nécessaires pour évaluer la part que joue l'hypofertilité dans cette élévation de l'incidence des malformations congénitales.

De plus, les questions de modifications épigénétiques et de pathologies de l'empreinte ouvrent également un tout autre champ d'interrogations, notamment au niveau du lien entre l'infertilité, l'épigénétique et les malformations congénitales.

CONCLUSION

L'objectif de notre travail était d'évaluer un éventuel lien entre le recours à l'AMP et un taux de malformations congénitales plus important.

Nous avons effectué une revue de la littérature qui nous a permis de faire le point sur les données actuelles quant à une éventuelle augmentation de l'incidence des malformations. L'analyse a dû tenir compte du fait que l'AMP comprend différentes techniques (IIU, FIV et ICSI) et que d'autres paramètres peuvent intervenir comme l'augmentation de l'incidence des grossesses gémellaires, la cryoconservation des embryons ou l'hypofertilité.

La grande majorité des études publiées sur le sujet conclut qu'il y a une élévation du risque de malformations congénitales quelle que soit la technique d'AMP utilisée. Si l'on compare les différentes techniques, il ne semble pas y avoir de différence significative entre la FIV et l'ICSI. Pour la comparaison entre IIU et FIV/ICSI, une seule étude compare l'incidence des malformations et ne retrouve pas de différence significative entre ces deux techniques (24).

S'il semble exister une augmentation de l'incidence de malformations parmi les grossesses uniques, ces résultats sont moins évidents pour les grossesses multiples. En effet, les grossesses gémellaires du groupe AMP sont à 95% des grossesses bichoriales parmi lesquelles le taux de malformations est moindre que dans le groupe témoin où les grossesses monochoriales représentent près d'un tiers des grossesses gémellaires (24).

La cryoconservation ne semble pas influer de manière significative le taux de malformations. La question de l'hypofertilité a également été soulevée par différents auteurs. On peut affirmer, au vu des résultats, que l'hypofertilité joue un rôle dans l'augmentation du taux de malformations.

De plus, de récentes études ont également soulevé le rôle de l'infertilité et des techniques d'AMP dans la survenue de pathologies de l'empreinte parentale.

Au total, si cette augmentation du taux de malformations congénitales ne semble pas discutable, il faut noter que celle-ci est faible. De ce fait, une information précise doit être transmise aux couples qui s'engagent dans un parcours d'AMP. Par ailleurs, ces résultats doivent nous inciter à être d'autant plus vigilants quant au suivi

échographique de ces patientes ou lors de l'examen pédiatrique des enfants issus de l'AMP.

D'autres études sont encore nécessaires pour confirmer et préciser l'augmentation du risque de malformations notamment pour les grossesses gémellaires ou pour évaluer la part que joue l'hypofertilité dans cette élévation de l'incidence des malformations congénitales.

RÉFÉRENCES

1. Schlosser J, Nakib I, Carré-Pigeon F, Staerman F. Infertilité masculine : définition et physiopathologie. Ann Urol. juin 2007;41(3):127‑133.

2. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). Hum Reprod Oxf Engl. juill 1991;6(6):811‑816.

3. Donnadieu A, Pasquier M, Meynant C, Hugues J-N, Cédrin-Durnerin I. Nutrition et infertilité féminine. Cah Nutr Diététique. févr 2009;44(1):33‑41.

4. Barnéoud L. La procréation assistée ? Comprendre vite et mieux. Saint-Just-la-Pendue: Belin; 2013.

5. Marcelli F, Robin G, Rigot J-M. Prise en charge de l'infertilité masculine. Prog En Urol. avr 2009;19(4):260‑264.

6. Le sperme vieillit-il ? Effet de l'âge sur la fécondance [Internet]. [cité 10 févr 2014]. Disponible sur: http://www.gyneweb.fr/sources/congres/jta/95/fertage4.htm

7. Jung C, Ohl J. L'influence de l'âge paternel sur la fertilité du couple. [Ecole de Sages-Femmes de Strasbourg]: Université de Strasbourg; 2013.

8. Dupas C, Christin-Maitre S. Quels sont les facteurs qui modifient la fertilité en 2008 ? Ann Endocrinol. sept 2008;69, Supplement 1:S57‑S61.

9. RPC_INFERTILITE_2010.pdf [Internet]. [cité 24 nov 2013]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_INFERTILITE_2010.pdf

10. Amar-Hoffet A, Hédon B, Belaisch-Allart J. Place des techniques d'assistance médicale à la procréation. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. déc 2010;39(8):S88‑S99.

11. Granet P. Assistance médicale à la procréation : principaux aspects biologiques, médicaux et éthiques. EMC - Traité Médecine AKOS. janv 2010;5(1):1‑10.

12. Vanderzwalmen P, Fallet C. IMSI : indication, résultats et réflexions. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. avr 2010;39(1):22‑25.

13. Cohen-Bacrie P, Dumont M, Junca AM, Belloc S, Hazout A. Les indications de l'IMSI. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. déc 2007;36:105‑108.

14. Feyereisen E, Romana S, Kerbrat V, Steffann J, Gigarel N, Lelorc'h M, et al. Indications et résultats du diagnostic pré-implantatoire (DPI). [Internet]. 10 mars 2008 [cité 27 nov 2013]; Disponible sur: http://www.em-premium.com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/article/117918/resultatrecherche/1

15. Anahory T, Dechaud H, Girardet A, Coubes C, Hamamah S, Claustres M, et al. Diagnostic préimplantatoire. EMC - Gynécologie. janv 2013;8(1):1‑11.

16. Émile C. Les limites de l'AMP. Option/Bio. nov 2008;19(409):11.

17. Antoine J-M. À partir de combien de tentatives votre ticket n'est plus valable ? J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. nov 2005;34(7, Part 2):42‑44.

18. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H, et al. Reproductive Technologies and the Risk of Birth Defects. N Engl J Med. 2012;366(19):1803‑1813.

19. Goichot B, Meyer N. Guide de lecture critique d'un article médical original. Faculté de Médecine de Strasbourg; 2011.

20. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. Ann Intern Med. 17 avr 2001;134(8):663‑694.

21. Maisonneuve H, Hel S, Doyen C, Mirabel L, Paquet V. Guide méthodologique d'élaboration d'un mémoire pour le diplôme d'état de sage-femme. Ecole de Sages-Femmes de Strasbourg; 2010.

22. El-Chaar D, Yang Q, Gao J, Bottomley J, Leader A, Wen SW, et al. Risk of birth defects increased in pregnancies conceived by assisted human reproduction. Fertil Steril. nov 2009;92(5):1557‑1561.

23. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Correa A, Hobbs CA, Rasmussen SA. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. Hum Reprod. 2 janv 2009;24(2):360‑366.

24. Sagot P, Bechoua S, Ferdynus C, Facy A, Flamm X, Gouyon JB, et al. Similarly increased congenital anomaly rates after intrauterine insemination and IVF technologies: a retrospective cohort study. Hum Reprod. 3 janv 2012;27(3):902‑909.

25. Zhu JL, Basso O, Obel C, Bille C, Olsen J. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. BMJ. 30 sept 2006;333(7570):679.

26. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The Risk of Major Birth Defects after Intracytoplasmic Sperm Injection and in Vitro Fertilization. N Engl J Med. 2002;346(10):725‑730.

27. Hansen M, Bower C, Milne E, Klerk N de, J.Kurinczuk J. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects-a systematic review. Hum Reprod. 2 janv 2005;20(2):328‑338.

28. Hansen M, Kurinczuk JJ, de Klerk N, Burton P, Bower C. Assisted Reproductive Technology and Major Birth Defects in Western Australia: Obstet Gynecol. oct 2012;120(4):852‑863.

29. Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, Klerk N de, Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 7 janv 2013;19(4):330‑353.

30. Klemetti R, Gissler M, Sevón T, Koivurova S, Ritvanen A, Hemminki E. Children born after assisted fertilization have an increased rate of major congenital anomalies. Fertil Steril. nov 2005;84(5):1300‑1307.

31. Rimm AA, Katayama AC, Diaz M, Katayama KP. A Meta-Analysis of Controlled Studies Comparing Major Malformation Rates in IVF and ICSI Infants with Naturally Conceived Children. J Assist Reprod Genet. déc 2004;21(12):437‑443.

32. McDonald SD, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatel outcomes of singleton pregnancies achieved by in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC. mai 2005;27(5):449‐459.

33. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 9 janv 2012;18(5):485‐503.

34. Wen J, Jiang J, Ding C, Dai J, Liu Y, Xia Y, et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. Fertil Steril. juin 2012;97(6):1331‐1337.

35. Lie RT, Lyngstadass A, Orstavik KH, Bakketeig LS, Jacobsen G, Tanbo T. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis. Int J Epidemiol. 6 janv 2005;34(3):696‐701.

36. Pinborg A, Loft A, Henningsen A-KA, Ziebe S. Does assisted reproductive treatment increase the risk of birth defects in the offspring? Acta Obstet Gynecol Scand. 2012;91(11):1245‐6.

37. Glinianaia SV, Rankin J, Wright C. Congenital anomalies in twins: a register-based study. Hum Reprod. 6 janv 2008;23(6):1306‐1311.

38. Pinborg A, Lidegaard O, la Cour Freiesleben N, Andersen AN. Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies. Hum Reprod Oxf Engl. oct 2005;20(10):2821‐2829.

39. Shebl O, Ebner T, Sommergruber M, Sir A, Tews G. Birth weight is lower for survivors of the vanishing twin syndrome: a case-control study. Fertil Steril. août 2008;90(2):310‐314.

40. Pharoah POD, Glinianaia SV, Rankin J. Congenital anomalies in multiple births after early loss of a conceptus. Hum Reprod Oxf Engl. mars 2009;24(3):726‐731.

41. Pinborg A, Loft A, Aaris Henningsen A-K, Rasmussen S, Andersen AN. Infant outcome of 957 singletons born after frozen embryo replacement: the Danish National Cohort Study 1995-2006. Fertil Steril. sept 2010;94(4):1320‑1327.

42. Halliday JL, Ukoumunne OC, Baker HWG, Breheny S, Jaques AM, Garrett C, et al. Increased risk of blastogenesis birth defects, arising in the first 4 weeks of pregnancy, after assisted reproductive technologies. Hum Reprod. 1 janv 2010;25(1):59‑65.

43. Wennerholm U-B, Söderström-Anttila V, Bergh C, Aittomäki K, Hazekamp J, Nygren K-G, et al. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. Hum Reprod. 9 janv 2009;24(9):2158‑2172.

44. Ludwig M. Malformation risk in subfertile couples. Reprod Biomed Online. sept 2012;25(3):225‑226.

45. Jaques AM, Amor DJ, Baker HWG, Healy DL, Ukoumunne OC, Breheny S, et al. Adverse obstetric and perinatal outcomes in subfertile women conceiving without assisted reproductive technologies. Fertil Steril. déc 2010;94(7):2674‑2679.

46. Bourrouillou G, Bujan L, Calvas P, Colombies P, Mansat A, Pontonnier F. Place et apports du caryotype en infertilité masculine. Progrès en Urologie. 1992;(2):185‑191.

47. Gekas J, Thepot F, Turleau C, Siffroi JP, Dadoune JP, Briault S, et al. Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men. Hum Reprod. 1 janv 2001;16(1):82‑90.

48. Niemitz EL, Feinberg AP. Epigenetics and Assisted Reproductive Technology: A Call for Investigation. Am J Hum Genet. avr 2004;74(4):599‑609.

49. Fauque P, Jouannet P, Jammes H. Empreinte parentale et Assistance médicale à la procréation. Gynécologie Obstétrique Fertil. nov 2008;36(11):1139‑1146.

50. Gabory A, Dandolo L. Épigénétique et développement : l'empreinte parentale. Médecine Sci. avr 2005;vol. 21(n° 4):390‑5.

51. Empreinte parentale Accueil [Internet]. [cité 25 janv 2014]. Disponible sur: http://cvirtuel.cochin.univ-paris5.fr/empreinte/Index.htm

52. Manipalviratn S, DeCherney A, Segars J. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. Fertil Steril. févr 2009;91(2):305‑315.

53. Montfoort APA van, Hanssen LLP, Sutter P de, Viville S, Geraedts JPM, Boer P de. Assisted reproduction treatment and epigenetic inheritance. Hum Reprod Update. 3 janv 2012;18(2):171‑197.

54. Edwards RG, Ludwig M. Are major defects in children conceived in vitro due to innate problems in patients or to induced genetic damage? Reprod Biomed Online. 2003;7(2):131‑138.

55. Andersen AN, Goossens V, Bhattacharya S, Ferraretti AP, Kupka MS, Mouzon J de, et al. Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE. The European IVF Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Hum Reprod. 6 janv 2009;24(6):1267‑1287.

56. Grossesses gemellaires [Internet]. [cité 7 févr 2014]. Disponible sur: http://www.uvp5.univ-paris5.fr/campus-gyneco-obst/cycle3/poly/1500fra.asp

RÉSUMÉ

Suite à une publication dans le New England Journal of Medicine, de nombreux journaux à destination du « grand public » ont soulevé la question d'une éventuelle augmentation de l'incidence des malformations congénitales chez les enfants conçus grâce à l'AMP. Nous nous sommes donc interrogés sur l'exactitude de cette affirmation.

Notre travail a consisté en une revue de la littérature qui nous a permis de faire le point sur les données actuelles relatives à l'augmentation des malformations. Nous avons sélectionné quatre articles et nous avons comparé leurs résultats à ceux d'autres études publiées sur le sujet. L'analyse a dû tenir compte du fait que l'AMP comprend différentes techniques (IIU, FIV et ICSI) et que d'autres paramètres peuvent intervenir comme l'augmentation de l'incidence des grossesses gémellaires, la cryoconservation des embryons ou l'hypofertilité.

Il y aurait une corrélation significative entre le recours aux techniques d'AMP et la survenue de malformations congénitales. Ceci est vérifié pour des singletons quelle que soit la technique d'AMP. Les résultats sont moins évidents pour les grossesses multiples. La cryoconservation ne semble pas influer de manière significative le taux de malformations congénitales. La part respective des techniques d'AMP et de l'hypofertilité reste difficile à définir. De plus, de récentes études ont soulevé le rôle de l'infertilité et des techniques d'AMP dans la survenue de pathologies de l'empreinte parentale.

Ces résultats doivent faire l'objet d'une information prudente délivrée aux parents demandeurs d'AMP et justifient une surveillance prénatale adaptée. D'autres études sont encore nécessaires pour confirmer et préciser ce risque augmenté de malformations.

Mots-clés : Assistance médicale à la procréation - Malformation congénitale - Fécondation in vitro - Injection intracytoplasmique de spermatozoïde - Insémination intra-utérine.